Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

Bestimmung von Activated Clotting Time, Heparinkonzentration und Fibrinmonomeren bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Eckhard Schmid
aus Köfering

1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

Bestimmung von Activated Clotting Time, Heparinkonzentration und Fibrinmonomeren bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Eckhard Schmid
aus Köfering

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. R. Hacker

Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 02.04.1984

Für die Unterstützung bei der Entstehung der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit habe ich zu danken:

Herrn Prof. Hacker, Chir. Universitätsklinik Erlangen
Frau Hahn, Chir. Universitätsklinik Erlangen
Herrn Dr. Neidhardt, Chir. Universitätsklinik Erlangen
Herrn Dr. Preiss, Reha.-Zentrum Bad Krozingen
Herrn Dr. Prestele, Institut für Med. Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg
Herrn Prof. Schricker, Chir. Universitätsklinik Erlangen

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einleitung	5
Patientengut und Methodik	6
Patientenkollektiv	6
Labormethoden	9
Aufteilung des Patientenkollektivs in Meßgruppen	11
Zeitschema der Blutprobengewinnung	13
Bestimmung von Activated Clotting Time	14
Erstellung der dose-response-curves	17
Heparinbestimmung unter Anwendung chromogener Substrate	18
Erstellung von Splinefunktionen	22
Nachweis von Fibrinmonomeren	23
Kurvendiskussion	24
Verarbeitung der Meßergebnisse	24
Activated Clotting Time	32
Heparinkonzentration	34
Vergleich der Mittelwertkurven	37
Patienten mit zweiter Heparindosis während der Bypasszeit	40
Vergleich praeoperativ marcumarisierter Patienten mit nicht marcumarisierten	41
Meßergebnisse nach extrakorporaler Zirkulation	52
ACT und Heparinkonzentration nach Protaminhydrochloridinfusion	52
Blutverlust und Fremdblutbedarf	62
Nachweis von Fibrinmonomeren mit FM-Test	67
Ergebnisse	67
Sonderfälle	71
Sonderfall I	71
Sonderfall II	74
Diskussion der in der Literatur empfohlenen ACT-Bereiche während extrakorporaler Zirkulation	77
Zusammenfassung	79
Literatur	86

Einleitung:

Bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf erweist sich bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Gerinnungshemmung durch Heparin und die Wiederherstellung einer suffizienten Gerinnung durch Protamin als problematisch. In der einschlägigen medizinischen Literatur werden die Dosierung von Heparin und Protamin, die intraoperative Überwachung der Gerinnung und die Auswirkungen einer Über- bzw. Unterdosierung von Protamin kontrovers diskutiert; diesbezügliche Untersuchungen sind aufgrund von Unterschieden bezüglich Arzneispezialitäten, Meßmethoden und Operationsbedingungen nur beschränkt vergleichbar.

In der vorliegenden Arbeit werden, unter den Operationsbedingungen an der Chir. Universitätsklinik Erlangen, Heparinspiegel und Gerinnungszeit (Activated Clotting Time) während extrakorporaler Zirkulation gemessen und deren Verläufe verglichen.
Es wird überprüft, ob intraoperativ pathologische Konzentrationen von Fibrinmonomeren als Hinweis auf eine insuffiziente Gerinnungshemmung nachzuweisen sind; schließlich werden die Auswirkungen einer auf die individuelle Heparinmetabolisationsrate bezogene Dosierung von Protaminhydrochlorid untersucht.

Patientengut und Methodik:

Patientenkollektiv:

n=51;

a) Geschlecht: weiblich 6 / männlich 45;

b) Alter: 34-69 ($\bar{x}$=52) Jahre;

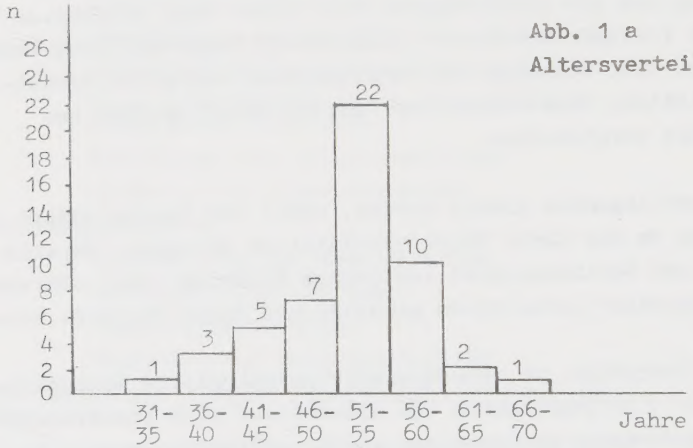


Abb. 1 a
Altersverteilung

c) Gewicht: 46-90 ($\bar{x}$=72,8) kg;

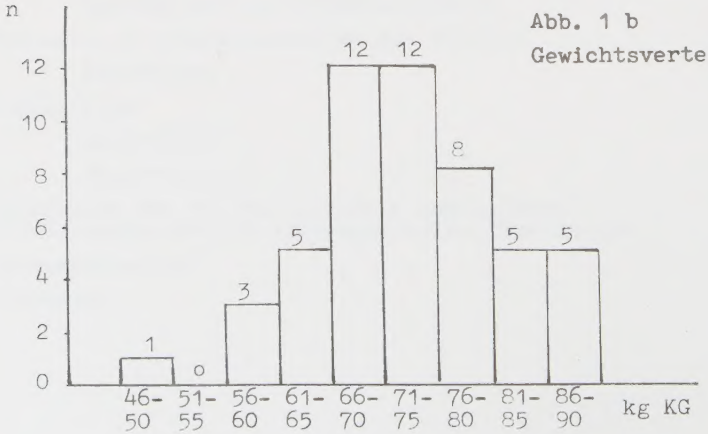


Abb. 1 b
Gewichtsverteilung

d) Art der Operation: 3 Mitralklappenersatz
5 Aortenklappenersatz
1 Patchverschluß eines Vorhofseptumdefekts
42 aorto-koronare Bypassoperationen
(10 einfach, 16 zweifach, 14 dreifach, 2 vierfach);

e) Gerinnungsstatus:

antikoagulierte Patienten (praeoperativ unter einer oralen Antikoagulatienbehandlung mit Phenprocoumon (Marcumar^{R}) stehende Patienten):

n=10; Quick-Wert=35-65 ($\bar{x}$=46,8)%;

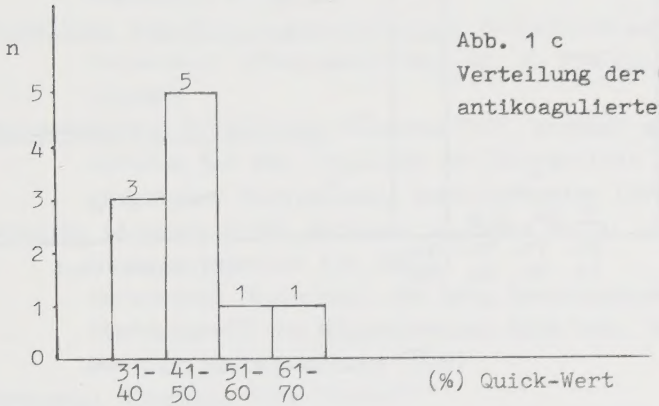


Abb. 1 c
Verteilung der Quick-Werte antikoagulierter Patienten

nicht-antikoagulierte Patienten:

n=41; Quick-Wert=70-100 ($\bar{x}$=96,8)%;

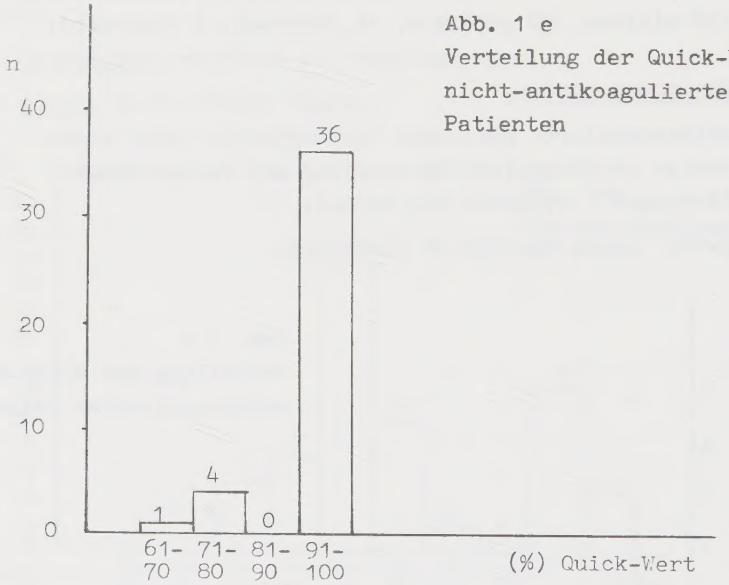


Abb. 1 e
Verteilung der Quick-Werte
nicht-antikoagulierter
Patienten

Labormethoden:

ACT-Bestimmung: 2 Haemochron 400^{R} (International Technique Corp.) (vgl. Foto 1)

Heparinkonzentrationsbestimmung: Heparin-Gerinnungs-Diagnostika (Boehringer Mannheim)
Precichrom^{R} I und II/ Kontrollplasma für Tests mit chromogenen Substraten (Boehringer Mannheim)
Heparinstandard (Boehringer Mannheim)
Photometer/Wasserbad 25 Grad C

Nachweis löslicher Fibrinmonomerkomplexe im Plasma:
FM-Test (Boehringer Mannheim)
Wasserbad 37 Grad C

Erstellung von dose-response-Kurven: Hewlett-Packard HP-97^{R} Calculator (Programmierung: Dr. D. Preiss, Bad Krozingen)

Splinefunktion-Erstellung: Siemens-7541, Rechner am Rechenzentrum der Med. Fakultät der Universität Erlangen; graphische Darstellung: Benson-Plotter (Programm Polyp)

Heparin: Liquemin 25000 Hoffmann La Roche^{R}
(1 mg entspricht 120 USP E)
verwendete Dosierung: 400 E/kg Körpergewicht, davon in Abhängigkeit vom Körpergewicht 8000 bzw. 10 000 E in der Herzlungenmaschine (HLM)

Protamin: Protamin 1000 "Roche"^{R}
(1 ml Protamin zur Bindung von 1000 E Heparin; das Protaminhydrochlorid wurde mit ca. 200 ml isotoner NaCl-Lösung verdünnt)

Herzlungenmaschine (HLM): Polystan-bubble Oxygenator (Rygg-Kyvs-gaard) mit Rollerpumpe

HLM-Füllung: 2 l 5% Glucose-Lösung und 8 000 bzw. 10 000 E Heparin in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Es wurde in mäßiger Hypothermie bis 30 Grad Celsius rektal operiert (19).

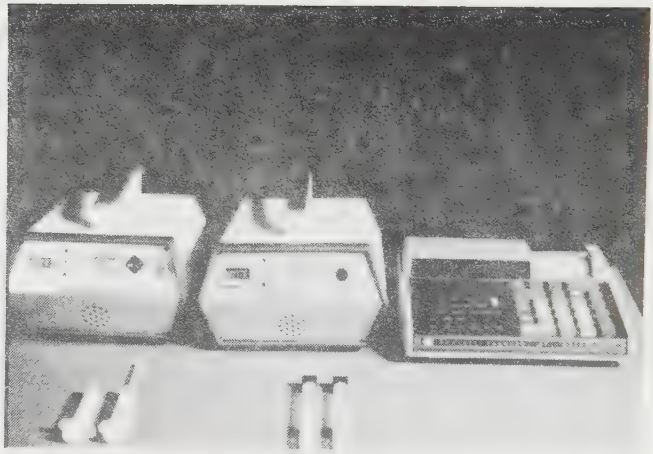


Foto 1: Meßaufbau zur Bestimmung von ACT: Hämochron 400^{R}, Teströhrchen, 5 ml-Einmalspritzen, Injektionsnadeln, Hewlett Packard 97 Calculator

Aufteilung des Patientenkollektivs in Meßgruppen:

Meßgruppe 1: n=20; Messung von Activated Clotting Time (ACT) und Heparinkonzentration bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf unter Verwendung des an der Universitätsklinik für Chirurgie Erlangen üblichen Heparinisierungs- und Protaminisierungsschemas (400 E Heparin/kg Körpergewicht vor extrakorporaler Zirkulation, 1 ml Protaminhydrochlorid zur Bindung von 1000 E Heparin nach extrakorporaler Zirkulation)

Meßgruppe 2: n=31; intraoperative Messung von ACT und Heparinkonzentration bei zur Aufstellung einer dose-response-curve notwendiger, fraktionierter Heparingabe und intraoperativ individuell berechneter Protamindosis

a) n=10; Protaminisierung entsprechend der nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufes mit ACT gemessenen Heparinrestaktivität; anschließend laufend Gerinnungskontrollen mit ACT während der Infusion von heparinisiertem Maschinenblut und gegebenenfalls entsprechende Korrekturen mit Protaminhydrochlorid bis zur Beendigung der Operation

b) n=11; Protaminisierung entsprechend der nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufes mit ACT gemessenen Heparinrestaktivität; Neutralisation des anschließend intraoperativ infundierten Maschinenblutes mit 3 ml Protaminhydrochlorid/1000 ml (berechnet aus 2 a)

c) n=10; Protaminisierung entsprechend der nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufes mit ACT gemessenen Heparinaktivität; anschließend Injektion von 3 ml Protaminhydrochlorid/1000 ml heparinisiertes Maschinenblut bezogen auf die Gesamtmenge des vorhandenen Maschinenbluts in einer Dosis

Die Meßergebnisse von 3 Patienten wurden zur Erstellung der Mittelwertkurven der ACT- und Heparinkonzentrationsverläufe wegen zusätzlicher Heparingaben während des extrakorporalen Kreislaufes nicht herangezogen.

Meßgruppe 3: n=21; unter der in der Universitätsklinik Erlangen üblichen Heparinisierung von 400 E/kg Körpergewicht wurden sämtliche intraoperativ gewonnenen Blutproben auf das Vorhandensein von Fibrinmonomeren hin untersucht
(Pathologische Fibrinmonomerspiegel gelten als Hinweis auf eine insuffizierte Gerinnungshemmung)

Zeitschema der Blutprobengewinnung

a) bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf mit der in der Herzchirurgie Erlangen üblichen Dosierung von Heparin und Protamin:

1) unmittelbar vor Heparingabe
2) 2-3 min. nach Heparingabe
3) etwa 2-10 min. nach Start der Herzlungenmaschine
4) während des extrakorporalen Kreislaufes etwa alle 15 min.
5) 2-3 min. nach Beendigung der Protaminhydrochloridinfusion
6) etwa alle 15 min. bis zum Ende der Operation;

b) bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf, mit Aufstellen einer dose-response-curve bei unveränderter Heparinisierung und individueller Protaminhydrochloriddosierung entsprechend der Restheparinkonzentration:

1) unmittelbar vor der fraktionierten Heparingabe
2) nach Injektion von ca. 2/3 der Heparindosis (ca. 10 min. vor Bypassbeginn)
3) nach Injektion des 3. Drittels der Heparindosis (unmittelbar vor Bypassbeginn)
4) ca. 2-10 min. nach Start der Herzlungenmaschine
5) etwa alle 15 min. während des extrakorporalen Kreislaufes
6) ca. 6-10 min. vor Protaminhydrochloridinfusion (aus dem ACT-Wert dieser Probe erfolgt die Berechnung der Heparinrestaktivität und der daraus resultierenden Protaminhydrochloriddosierung)
7) 2-3 min. nach Beendigung der Protaminhydrochlordinfusion
8) etwa alle 15 min. bis zum Ende der Operation;

c) bei 21 Patienten wurden sämtliche nach obigem Schema gewonnenen Proben einer Untersuchung auf Fibrinmonomere unterzogen;

Bestimmung der ACT (2, 7, 8, 42)

Verwendete Geräte:

- 2 Haemochron 400^{R} (Int. Technique Cooperation), evakuierte Spezialteströhrchen zur Überwachung der Gerinnung während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass; sie enthalten: CGA - celite (Johnson-Manville CAFA 211) 20 mg;
- Glaskörnchen (Kalkglas (limeglass) Körnchengröße 0,15 mm und kleiner) 100 mg;
- einen zylindrischen, frei im Teströhrchen beweglichen Magneten.

Die Bestimmung von ACT mit dem Haemochron^{R}-Gerät entspricht im Prinzip der Bestimmung von ACT mit seltenen Erden als Gerinnungsaktivatoren nach Hattersley (1) und stellt damit eine Weiterentwicklung des von Brian S. Bull (7, 8) beschriebenen manuellen Meßverfahrens bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf dar.
Methode: In eine Plastikspritze werden über einen venösen Zugang 5 ml Vollblut aspieriert und je 2,5 ml in die beiden Teströhrchen injiziert. Beim Kontakt des Blutes mit den Gerinnungsaktivatoren wird das Sekunden-Zählwerk des Haemochron-Gerätes mittels Knopfdruck in Gang gesetzt, die Röhrchen 25 sec. geschüttelt und in das Meßgerät korrekt eingeführt. Der zylindrische Magnet im Teströhrchen bleibt im Anfangsstadium der Messung durch einen Magnetdetektor fixiert, während das Röhrchen um die eigene Längsachse rotiert. Nach Adhäsion von Fibringerinnseln an den Magneten dreht sich dieser mit dem Röhrchen und löst über einen zweiten Magnetdetektor das Abschalten des Gerätes aus. Das Meßergebnis wird digital angezeigt.
Meßergebnisse größer als 600 sec. sind nur qualitativ zu interpretieren, da in diesem Meßwertebereich keine lineare Korrelation zwischen applizierter Heparinmenge und ACT besteht. Werte größer als 600 sec. wurden bei den vorliegenden Messungen als gleich 600 sec. verwertet. Laut Herstellerangabe sind bei wiederholten Messungen der gleichen Proben im Werte-

bereich zwischen 60 bis 600 sec. Abweichungen geringer als 10 % zu erwarten. Abb. 2 a zeigt die Differenzen bei ACT-Doppelbestimmungen sämtlicher gewonnener Werte der vorliegenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom Mittelwert der beiden ACT-Bestimmungen. Berücksichtigung fanden 478 Doppelbestimmungen. Durch frühzeitiges Abschalten eines der beiden Haemochrongeräte war bei 7 Messungen nur eine Einfachbestimmung möglich. Von den 218 ACT-Werten unter 160 sec. differierten die beiden Meßwerte nur bei einer Doppelbestimmung um mehr als 10 %; Meßwerte unter 160 sec. wurden nicht für die graphische Darstellung herangezogen.
Die Differenzen zwischen den beiden Messungen einer Doppelbestimmung waren wie folgt verteilt (vgl. Abb.2a):

	n =	471 (100 %)
Δ ACT kleiner 10 %	=	366 (77,7 %)
Δ ACT 10 - 20 %	=	69 (14,7 %)
Δ ACT größer 20 %	=	36 (7,6 %)

Die Normalwerte der Haemochron-Methode liegen bei medikamentös unbeeinflußter Gerinnung zwischen 80 und 120 sec.

Bei extrakorporalem Kreislauf gelten folgende Richtwerte:

B. S. Bull: 300-600 sec. (7/8)
J. A. Young: 400 sec. (9)
F. Bechera: 450-600 sec. (4)

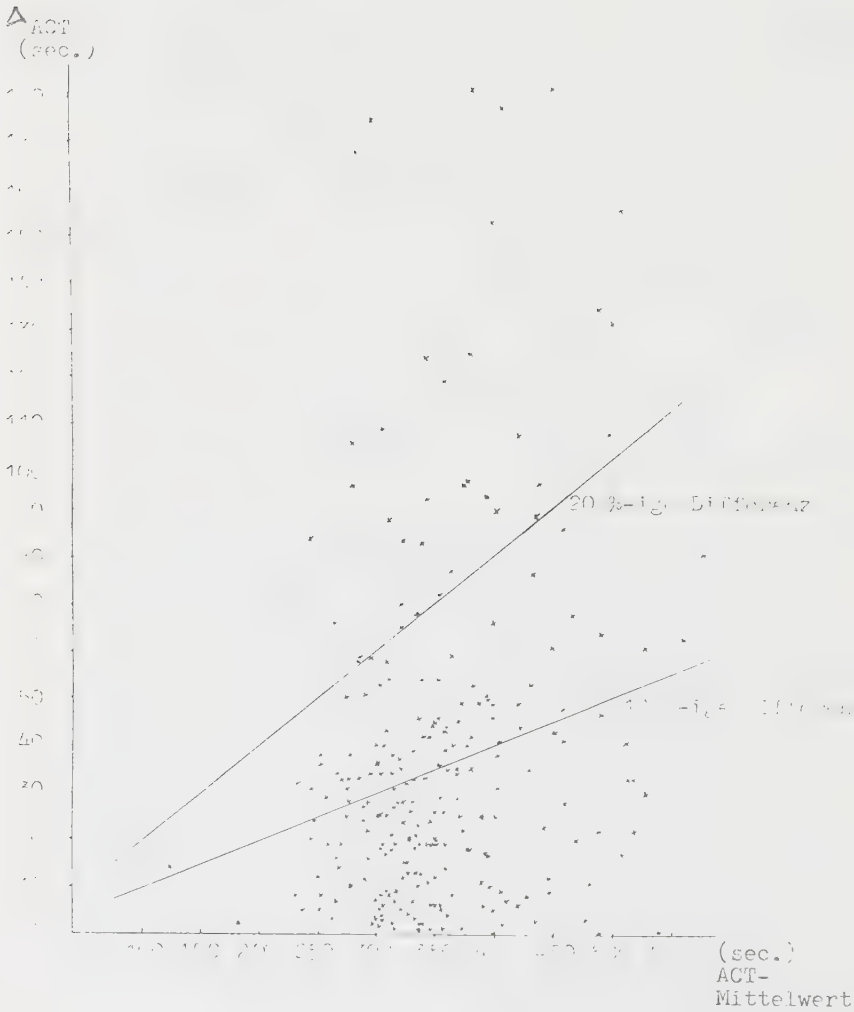


Abb. 2 a: Differenzen zwischen den beiden Messungen einer ACT-Doppelbestimmung (Abszisse: ACT-Mittelwert der beiden Messungen einer Doppelbestimmung; Ordinate: Differenz zwischen den beiden ACT-Messungen)

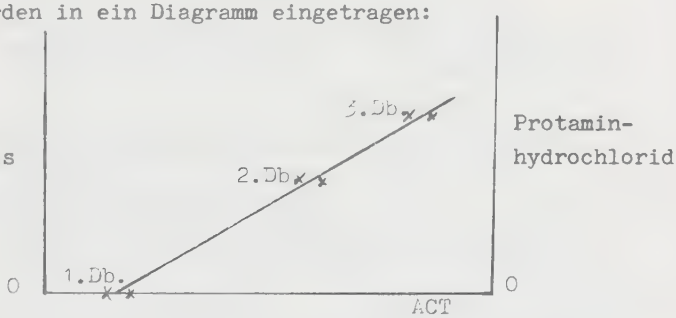
Erstellung der Dose-response-curves

Bei 31 Patienten wurde die Protaminhydrochloriddosierung individuell anhand einer dose-response-curve berechnet. Die Ermittlung der jeweiligen Bezugsgeraden erfolgte aus jeweils 3 ACT-Doppelbestimmungen:

1. Doppelbestimmung vor Heparingabe
2. Doppelbestimmung nach Injektion von ca. 2/3 der vorgesehenen Heparindosis
3. Doppelbestimmung nach Injektion des 3. Drittels der Heparindosis.

Die Meßwerte werden in ein Diagramm eingetragen:

Abb. 2 b



Die dose-response-curve wurde als Regressionsgerade mit einem HP-97-ACT-Rechner bestimmt. Mit Hilfe obiger dose-response-curve bzw. dem entsprechend programmierten Rechner können unter Berücksichtigung des aktuellen ACT-Werts, der intraoperative Heparinspiegel korrigiert und nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses die Protaminhydrochloriddosis entsprechend der Restheparinaktivität festgelegt werden.
Bei der vorliegenden Untersuchung lagen die Korrelationskoeffizienten für die jeweils 6 Meßpunkte bei 0,98 (Wertebereich: 0,90-0,99).

Heparinbestimmung unter Anwendung chromogener Substrate
(Heparintest Boehringer Mannheim) (35, 36, 37, 38, 40, 45, 47)

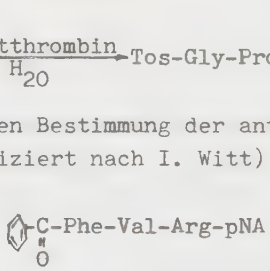
Prinzip: Ein Großteil des injizierten Heparins wird an Plasma-Proteine, Endothel- und Blutzellen adsorbiert (Rokà, Wenzel) und bleibt weitgehend inaktiv. Von klinischer Relevanz ist das an AT III (Antithrombin III/Heparinkofaktor) gebundene Heparin. Dieses biologisch aktive Heparin wird im vorliegenden Testverfahren gemessen:
Folgendes Testprinzip liegt zugrunde:

$$\langle \text{Heparin-AT III} \rangle_{\text{Komplex}} + \text{Thrombin im Überschuß} \longrightarrow$$

$$\langle \text{Heparin-AT III} - \text{Thrombin} \rangle_{\text{Komplex}} + \text{Restthrombin};$$

$$\text{Tos-Gly-Pro-Arg}\overset{|}{-}\text{pNA} \xrightarrow[H_2O]{\text{Restthrombin}} \text{Tos-Gly-Pro-Arg-OH+pNA}$$

(Prinzip der photometrischen Bestimmung der antikoagulatorischen Heparinwirkung/modifiziert nach I. Witt) (38)

pNA=para-Nitroanilin: 

Das im Plasma aktive Heparin wird mit einer bestimmten Menge Thrombin im Überschuß versetzt. Es bilden sich gerinnungsinaktive Komplexe aus Heparin, AT III und Thrombin. Das Restthrombin spaltet aus dem chromogenen Substrat Chromozym^{R}TH (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA) p-Nitroanilinmoleküle ab. Mit der durch das freiwerdende pNA bewirkten Extinktionsänderung/Zeit wird die Aktivität des nicht gebundenen Restthrombins ermittelt und damit aus einer Standardkurve die entsprechende Heparinkonzentration abgelesen.

Ein ausreichend hoher Heparinspiegel für extrakorporalen Kreislauf ist nach Vogel (39) (Auswertung von 2500 Einzeldialysen) ab 0,1-0,2 USP E/ml gewährleistet. Rokà (35) fordert 0,2-0,6 USP E/ml.

Testdurchführung:

Das Probenmaterial ist über einen venösen Zugang gewonnenes Citratblut (1 Teil Na-Citrat 0,11 mol/l gemischt mit 9 Teilen Vollblut), das durch 20-minütige Zentrifugation bei 2000 g weitgehend von Thrombozyten befreit wird.

Reagentien:

Lösung 1:	Puffer	
	Tris/HCl	200 mmol/l; pH 7,5
	NaCl	70 mmol/l
	Aprotinin	6,5 U/ml
Lösung 2:	Thrombin	3,13 U/ml
Lösung 3:	Chromozym^R TH	
	Tos-gly-Pro-Arg-pNA-AcOH	1,5 mmol/l
Lösung 4:	Mischung aus Lösung 1 und 2 (10:0,1)	
	Tris/HCl	198 mmol/l
	NaCl	69 mmol/l
	Aprotinin	6,4 U/ml
	Thrombin	0,03 U/ml

Bestimmungsansatz (Halbmikrobestimmung):

In eine Kunstoffkürette mit 1 cm Schichtdicke werden auf 0,1 ml Probenmaterial (Plasma) bzw. Standard (Heparin-Standards Boehringer Mannheim) bzw. aqua dest. (zur Ermittlung des Thrombinleerwertes) 1,00 ml Lösung 4 pipettiert. Der Küvetteninhalt wird gemischt, und genau 3 min. in einem Wasserbad von 25° C inkubiert. Anschließend werden 0,1 ml chromogenes Substrat (Lösung 3) hinzugegeben und bei einer Wellenlänge von 405nm die ΔE/min. aus der Extinktionsänderung bis zur 2. min. berechnet.

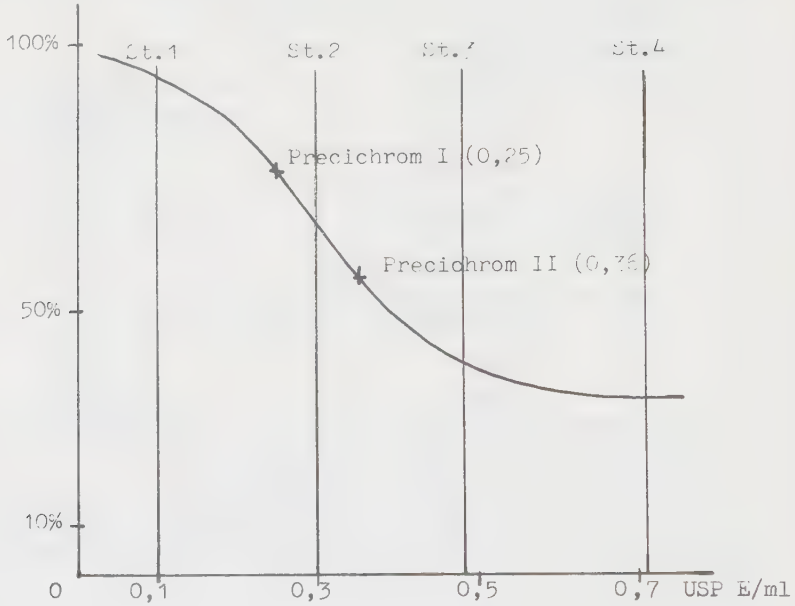
$$\frac{\Delta E_{Probe}/\text{min.} \times 100}{\Delta E_{Thrombinleerwert}/\text{min.}} = \text{Thrombinrestaktivität}$$

Mit Hilfe von 4 Heparinstandards (Boehringer Mannheim/ 0,1; 0,3; 0,47; 0,72 USP E/ml) wird unter Kontrolle von Precichrom I und II^R-Kontrollplasmen eine Bezugskurve (0,1-0,8 USP E/ml) erstellt (vgl. Abb. 3); aus ihr erfolgt die Umrechnung der Thrombinrestaktivität (in %) in Heparin-Einheiten (USP E/ml).

Abb. 3 :

Bezugskurve zur Heparinbestimmung

Thrombinrestaktivität



Die senkrechten Linien bezeichnen die Heparinstandards:
Standard 1: 0,10 USP E/ml
2: 0,30 USP E/ml
3: 0,47 USP E/ml
4: 0,72 USP E/ml
Precichrom I: 0,25 USP E/ml
Precichrom II: 0,36 USP E/ml

(Precichrom I und II sind genormte Kontrollplasmen für Tests mit chromogenen Substraten).

Laut Firmenangabe sind Heparinproben, die bei der Auswertung mit einer sehr hohen Thrombinrestaktivität einhergehen, nicht verwertbar; deshalb wurden Heparinproben mit einer Konzentration kleiner als Standard I, d. h. kleiner als 0,1 USP E/ml bzw. 91 % Thrombinrestaktivität, nicht differenziert, sondern als Konzentration Null gewertet.
Die gemessenen Thrombinrestaktivitäten lagen zum Teil im flachen Anteil der Bezugskurve oder überhaupt außerhalb der vom Test verwertbaren Thrombinrestaktivitäten. Um die Heparinkonzentrationen der Proben ermitteln zu können, mußten deshalb die Blutplasmen nach folgendem Schema verdünnt werden:
(Verdünnung mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung)

1) Proben vor Heparinisierung: unverdünnt
2) Proben nach Heparinisierung/vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufes: Plasma: NaCl-Lösung = 1:2
3) Proben während der extrakorporalen Zirkulation/vor Protamingabe: Plasma:NaCl-Lösung = 1:1
4) Proben nach Protamingabe: unverdünnt

Erstellung von Splinefunktionen:

Zur statistischen Auswertung der ACT- und Heparinkonzentrationsmessungen war es zweckmäßig, aus den zu den individuell unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Werten kontinuierliche Verlaufskurven zu konstruieren. Dies wurde mit Hilfe sogenannter Splinefunktionen erreicht. Die Berechnung dieser Splinefunktionen erfolgte mit dem Rechner Siemens 7541 am Rechenzentrum der Med. Fakultät der Universität Erlangen. Die graphische Darstellung der Verläufe wurde mit Hilfe des Grafik-Programms "Polyp" (67) auf einem Bensonplotter erstellt.

Nachweis von Fibrinmonomeren mit FM-Test (Agglutinationstest zum Nachweis löslicher Fibrinmonomerkomplexe im Plasma) (24, 25, 26)

Testprinzip: Im FM-Reagenz enthaltene menschliche Erythrozyten (Blutgruppe 0/rh negativ), die mit menschlichen Fibrinmonomeren beladen sind, werden spezifisch durch eventuell im zu untersuchenden Testplasma vorhandene Fibrinmonomere agglutiniert. Als pathologisch gelten Plasmakonzentrationen über 20 mikrogr. pro ml Plasma.

Testdurchführung: Zur Plasmagewinnung zentrifugiert man Citratblut (1 Teil Citratlösung:9 Teile Vollblut) 10 min. bei 2000 g. Der Uberstand wird für den Bestimmungsansatz verwendet. Bei jedem Untersuchungsansatz laufen jeweils eine positive und eine negative Kontrolle mit. 0,1 ml Probenmaterial bzw. Kontrollplasma werden 0,05 ml FM-Reagenz zugesetzt, gemischt und 10 min. bei 37 Grad C in einem Wasserbad inkubiert. Das Reaktionsgemisch wird 6 min. auf einem Objektträger rotiert und der Reaktionsausfall makroskopisch gegen die Kontrollplasmen abgelesen.

Ein positiver FM-Test weist auf das Vorhandensein zirkulierender Fibrinmonomere hin und wird im Rahmen der vorliegenden Untersuchung als Hinweis auf eine insuffiziente Gerinnungshemmung aufgefaßt.

Kurvendiskussion

Verarbeitung der Meßergebnisse

Die Messungen von ACT und Heparinkonzentration wurden bei 51 Patienten während Operationen mit extrakorporalem Kreislauf durchgeführt und als Verlaufskurvenscharen graphisch dargestellt (vgl. Abb. 4 a und 4 b). Bei 3 Patienten war während der Bypasszeit eine 2. Heparininjektion notwendig; die Meßergebnisse dieser Patienten wurden für die Berechnung und graphische Darstellung von ACT- und Heparinkonzentrationsverläufen im weiteren nicht verwertet; in Abb. 5 a und 5 b sind diese 3 Fälle nicht mehr enthalten.
Durch den individuellen Operationsablauf bedingt (unterschiedliche Dauer der einzelnen Operationsphasen, Anaesthesiezwischenfälle etc.), konnte das Probenmaterial nicht nach einem einheitlichen Zeitplan gewonnen werden. Dies bedeutet, daß die Bestimmung von Mittelwerten zu festen Zeitpunkten und somit die Bestimmung eines mittleren Verlaufs aus den Meßwerten (Abb. 5 a und 5 b) nicht möglich war. Aus diesem Grund wurde eine Anpassung einer sogenannten Splinefunktion an jedem Einzelverlauf vorgenommen. Eine Splinefunktion interpoliert die gegebenen Meßwerte, d. h. an den verschiedenen Meßpunkten ist der Wert der Splinefunktion gerade der gemessene Wert. In Abb. 5 c und 5 d sind die Splinefunktionen für ACT und Heparin dargestellt. Ein Vergleich mit Abb. 5 a und 5 b zeigt, daß die Anpassung durch die Splines eine realistische Schätzung für die ACT- und Heparinkonzentrationsverläufe darstellt. Es erscheint daher berechtigt, aus den Splinefunktionen "Mittelwertskurven" zu berechnen (vgl. Abb. 5 e und 5 f); in Tab. 1 sind die Mittelwerte der Splinefunktionen in einminütigem Abstand aufgeführt.

Die Skalierung der Ordinaten wurde so gewählt, daß die Maxima der Mittelwertskurven für ACT und Heparinkonzentration in gleicher Höhe dargestellt werden.

Die Zeitpunkte auf der Abszisse sind in folgender Weise aufzuschlüsseln:

-10 min. = 2 min. vor Heparingabe
0 min. = nach Heparingabe (eine Heparinisierung ist bereits zur Kanülierung des Herzens notwendig)
zw. 5-10 min. = Beginn des extrakorporalen Kreislaufs
10-60 min. = weitere Bypasszeit

Meßergebnisse später als 60 min. nach Heparingabe waren bei weniger als 30 % der Patienten zu erheben und blieben deshalb bei der graphischen Darstellung unberücksichtigt. "Stufenbildung" in den Endabschnitten von Mittelwertskurven erklärt sich aus der abnehmenden Zahl der Meßwerte (vgl. Abb. 5 e und 5 f, 10 e und 10 f, 11 e und 11 f, 13; Tab. 1, 2 a und 2 b).

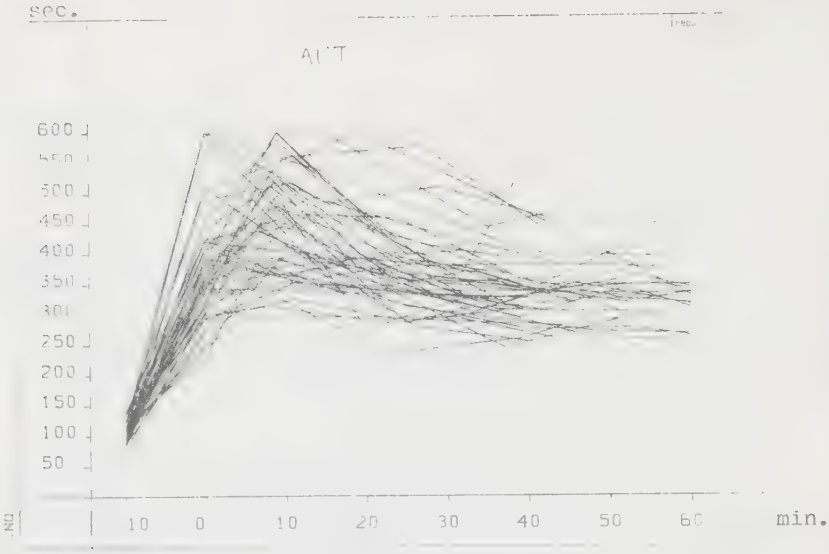


Abb. 4 a: ACT-Verlaufsdarstellungen aller 51 Patienten (einschließlich der 3 Patienten mit 2. Heparindosis während der Bypasszeit) bis 60 min. nach Heparingabe; keine Berücksichtigung der ACT-Werte nach Protaminhydrochloridgabe

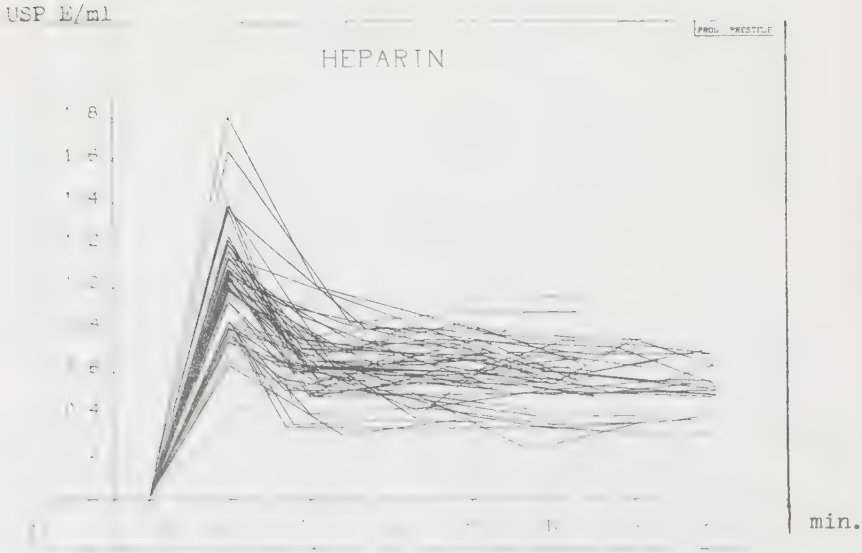


Abb. 4 b: Verlaufsdarstellungen der Heparinkonzentrationen aller 51 Patienten (einschließlich der 3 Patienten mit 2. Heparindosis während der Bypasszeit) bis 60 min. nach Heparingabe; die Meßergebnisse nach Protamingabe blieben unberücksichtigt

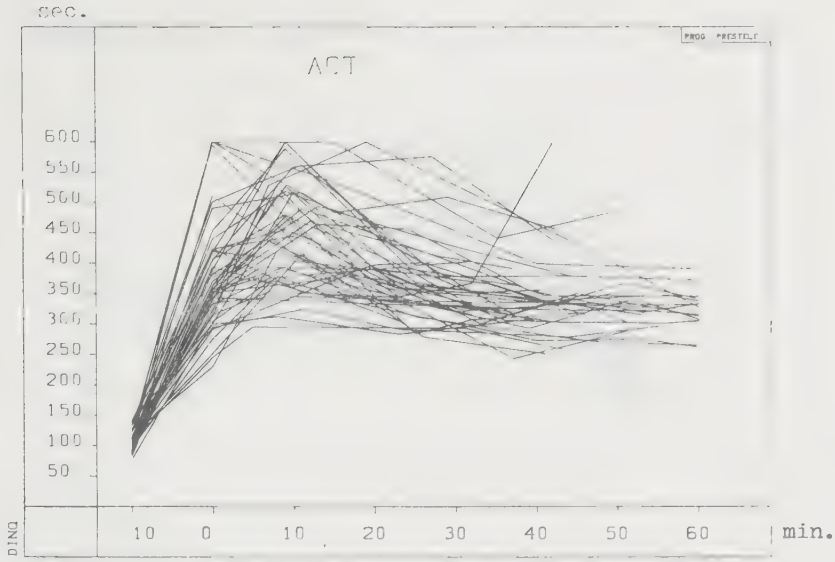


Abb. 5 a: ACT-Verlaufsdarstellungen der 48 Patienten ohne 2. Heparingabe während der Bypasszeit

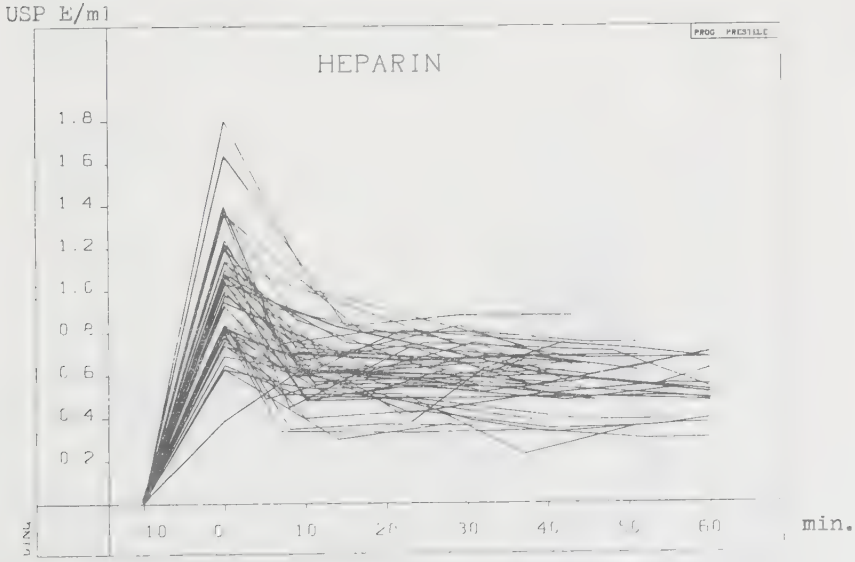


Abb. 5 b: Verlaufsdarstellungen der Heparinkonzentrationen der 48 Patienten ohne 2. Heparingabe während der Bypasszeit

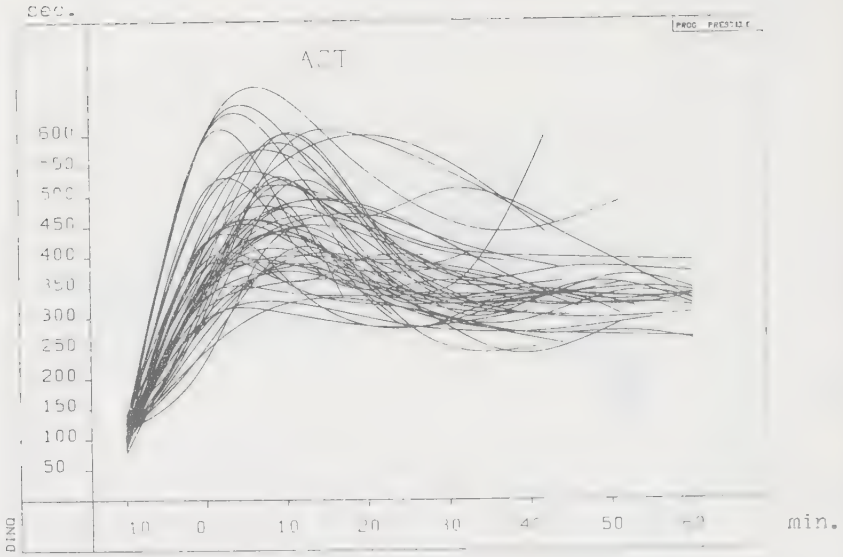


Abb. 5 c: Spline-Darstellung der ACT-Verlaufskurven von 48 Patienten

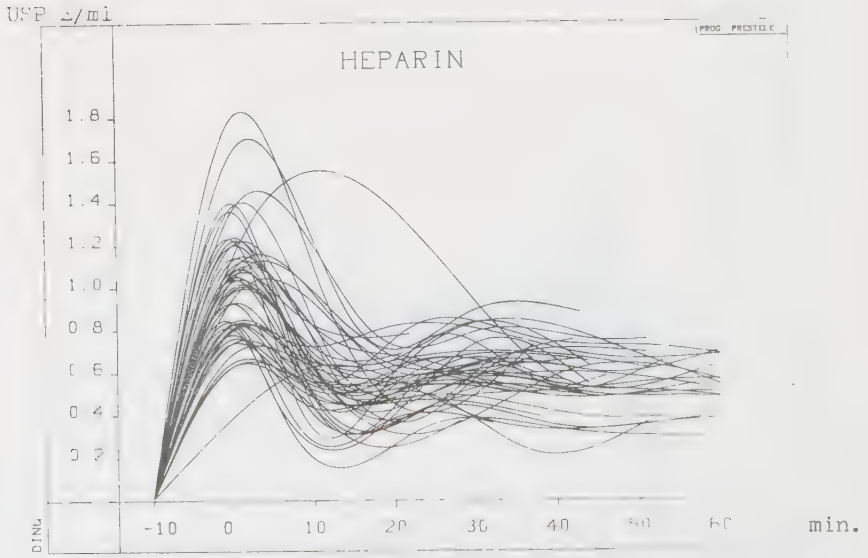


Abb. 5 d: Spline-Darstellung der Verlaufskurven der Heparinkonzentrationen von 48 Patienten

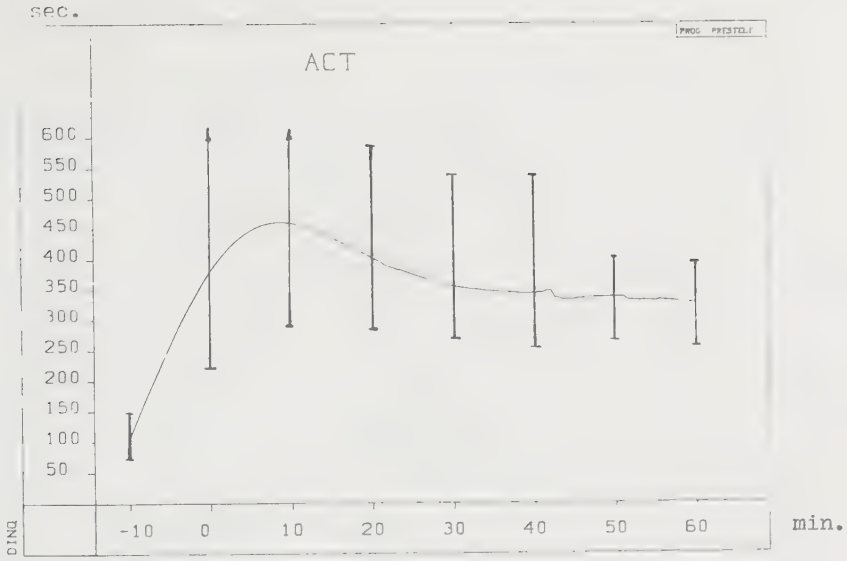


Abb. 5 e: Mittelwertkurve der Spline-Darstellungen

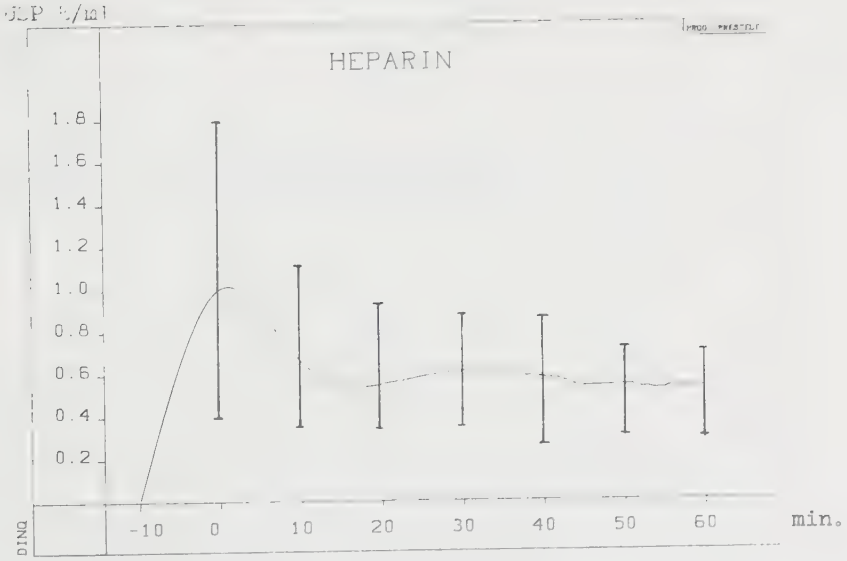


Abb. 5 f: Mittelwertkurve der Spline-Darstellungen

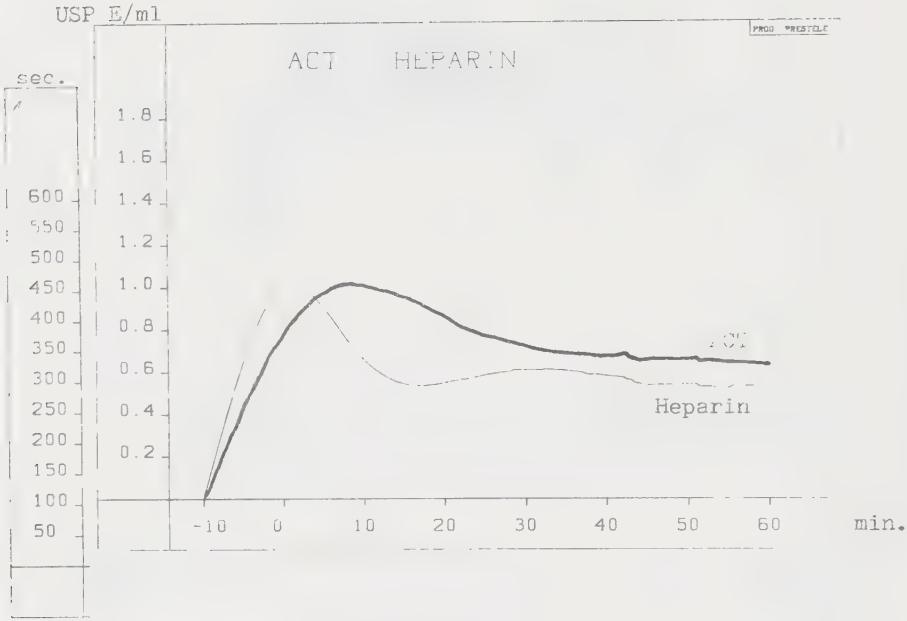


Abb. 5 g: Mittelwertkurven von ACT und Heparinkonzentrationen bei 48 Patienten; die Abszissen wurden so gewählt, daß die Kurvenmaxima gleich hoch zur Darstellung kommen

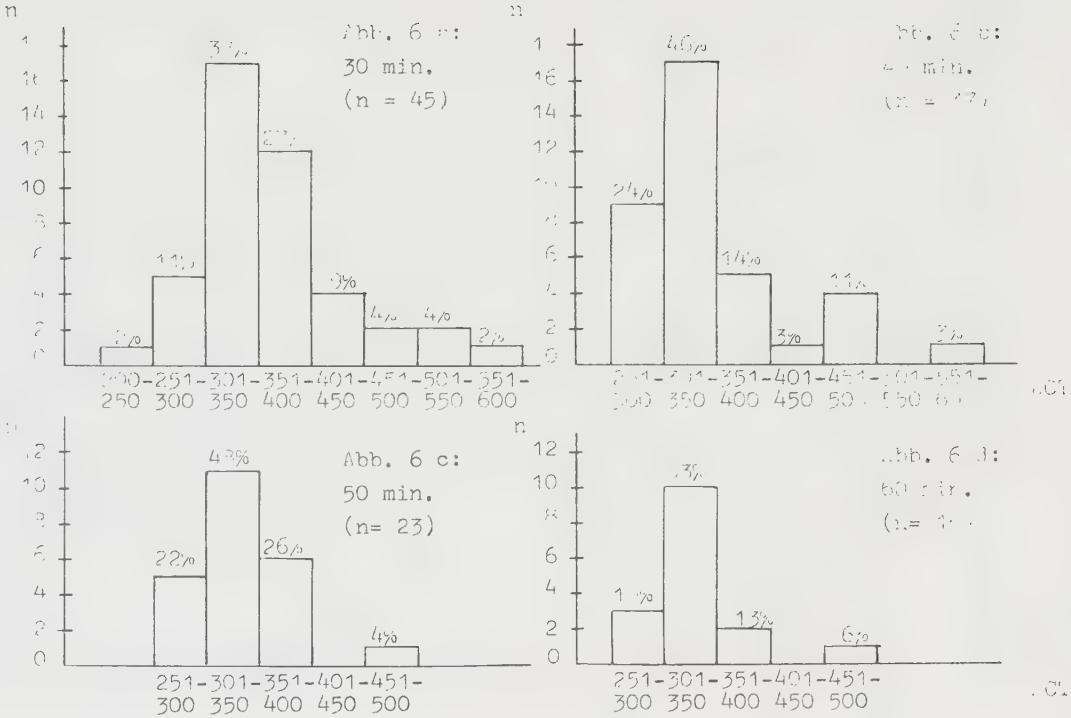
Tab. 1 (vgl. Abb. 5 e, f, g)

Mittelwerte von ACT und Heparinkonzentration im Verlauf von Operationen mit extrakorporalem Kreislauf bei 48 Patienten

Zeitpunkt	ACT	Heparinkonzentration	Zahl d. Pat.
-10 min.	108,5 sec.	0,00 USP E/ml	48
00 min	382,0 sec.	1,01 USP E/ml	48
05 min.	448,5 sec.	0,90 USP E/ml	48
10 min.	460,7 sec.	0,66 USP E/ml	48
15 min.	436,4 sec.	0,54 USP E/ml	48
20 min.	403,2 sec.	0,55 USP E/ml	47
25 min.	375,2 sec.	0,58 USP E/ml	44
30 min.	356,2 sec.	0,61 USP E/ml	42
25 min.	348,0 sec.	0,61 USP E/ml	38
40 min.	344,7 sec.	0,58 USP E/ml	34
45 min.	334,5 sec.	0,53 USP E/ml	24
50 min.	338,5 sec.	0,54 USP E/ml	21
55 min.	331,6 sec.	0,52 USP E/ml	16
60 min.	327,1 sec.	0,53 USP E/ml	14

Activated Clotting Time (vgl. Abb. 5 e)

Der ACT-Wert vor Heparingabe (Zeitpunkt -10 min., d. h. ca. 20-30 min. nach Operationsbeginn) lag bei durchschnittlich 108,5 sec. ACT-Messungen vor Operationsbeginn lagen im Durchschnitt um 9 % höher. Zur Erstellung der dose-response-Kurven, der Errechnung der individuellen Protamindosen und der Darstellung der Mittelwertkurven wurden nur die ACT-Werte vor Heparingabe berücksichtigt. Nach Heparingabe (Zeitpunkt 0) steigt die ACT auf durchschnittlich 382 sec. Das ACT-Maximum von 462 sec. wird 8 min nach Heparingabe, bzw. 7 min. nach dem Maximum der Heparinkonzentration erreicht. Der Heparinspiegel ist inzwischen auf 72 % seines Maximums abgefallen. Der ACT-Anstieg nach Heparingabe erklärt sich somit weniger aus der Heparinwirkung als vielmehr durch Verdünnungseffekte bei Einschwemmung der 2 l heparinisierter 5 %-iger Glucoselösung nach Bypassbeginn.
Nach der 9. min. nimmt die ACT-Mittelwertkurve ab und verbleibt etwa von der 30. min. ab bis zur 60. min. auf einem Niveau von 350 sec.
Abb. 7 zeigt die statistische Verteilung der ACT-Werte nach 30, 40, 50 und 60 min.; jeweils ca. 13 % (30 min), 24 % (40 min.), 22 % (50 min.) bzw. 19 % (60 min.) der Werte liegen unter der von Bull geforderten Minimal-ACT von 300 sec.; gemessen an der ACT ist demnach die Gerinnungshemmung nicht im gesamten Patientenkollektiv voll befriedigend.


n
Abb. 6 a:
30 min.
(n = 45)
9%
4%
4%
2%
250 300 350 400 450 500 550 600
n
24%
14%
3%
Abb. 6 c:
50 min.
(n= 23)
22%
26%
4%
251-301-351-401-451-
300 350 400 450 500
n
13%
6%
251-301-351-401-451-
300 350 400 450 500

Heparinkonzentration (vgl. Abb. 5 f)

Die Kurve der Mittelwerte der Heparinkonzentrationen erreicht 1 min. nach Heparingabe ihr Maximum von 1,01 USP E/ml (Wertebereich: 1,8-0,4 USP E/ml) und fällt innerhalb von 17 min. auf eine Konzentration von 0,535 USP E/ml ab, die in etwa der Heparinkonzentration 60 min. nach Heparingabe entspricht (0,528 USP E/ml). Dieser Konzentrationsabfall dürfte auf die intravasale Bindung von Heparin zurückzuführen sein (57).
Die nachfolgende Konzentrationserhöhrung mit ihrem Maximum bei 30 min. (0,61 USP E/ml) ist statistisch durch einzelne auffallend hohe Meßwerte zu erklären (vgl. Einzelverläufe); Austausch von Flüssigkeit aus der HLM-Füllung und den Flüssigkeitskompartimenten des Körpers sind diesbezüglich nicht auszuschließen.
Die Zufuhr von 10 000 E bzw. 8 000 E Heparin beim Einschalten der HLM führt zu keiner Erhöhung des Heparinspiegels. Bei einem Durchschnittsgewicht von 73,1 kg wurden vor Beginn der Bypasszeit im Schnitt 19 338 E Heparin pro Patient und, bei Annahme eines durchschnittlichen Blutvolumens von 5,626 l (1/13 des Körpergewichts), 3 437 E pro Liter Vollblut injiziert. Durch das Einschalten der HLM wurden 4 958 E Heparin pro Liter HLM-Füllung appliziert. Trotz der höheren Konzentration an Heparin in der Glucose-Lösung kam es zu keiner Erhöhung an antikoagulatorisch wirksamer Heparinaktivität.
Im weiteren Verlauf des extrakorporalen Kreislaufes (ab der 20. min.) beträgt die Konzentration an biologisch aktivem Heparin ca. 0,55 USP E/ml Plasma, also, unter Berücksichtigung eines intraoperativen HKTs von ca. 28-30 % und einem Gesamtkreislaufvolumen von 7,6 l (5,6 l intravasal/2 l in der HLM), ca. 10 % der gespritzten Gesamtheparinmenge.
Zwischen der 10.-60. min. lagen die Heparinkonzentrationen (1,0-0,2 USP E/ml Plasma) nie unter dem von Rokà (35) empfohlenen Richtwert von 0,2-0,6 USP E/ml Plasma; gemessen an der Konzentration an biologisch aktivem Heparin bestand also im gesamten Patientenkollektiv zu jedem Zeitpunkt der Bypass-Zeit eine suffiziente Heparinisierung (vgl. Abb. 7 a bis d).

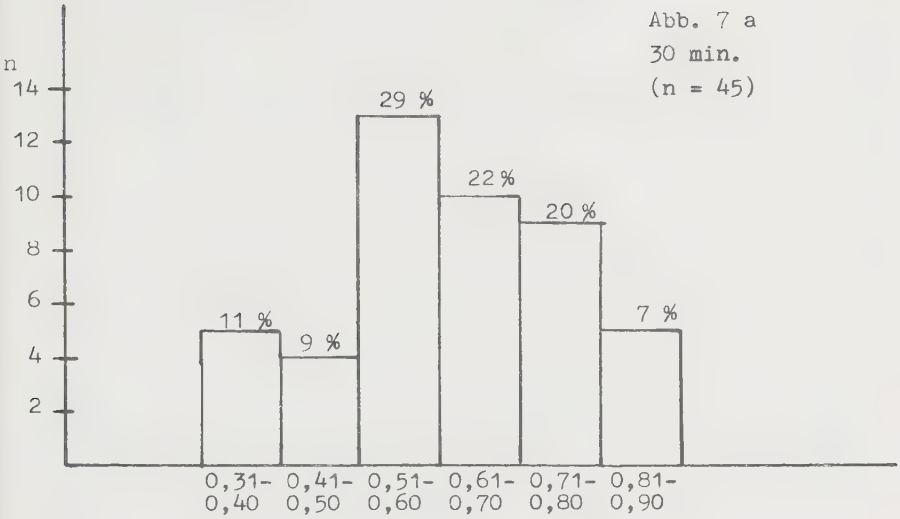


Abb. 7 a
30 min.
(n = 45)
n
14
12
10
8
6
4
2
11 %
9 %
29 %
22 %
20 %
7 %
0,31-
0,40
0,41-
0,50
0,51-
0,60
0,61-
0,70
0,71-
0,80
0,81-
0,90

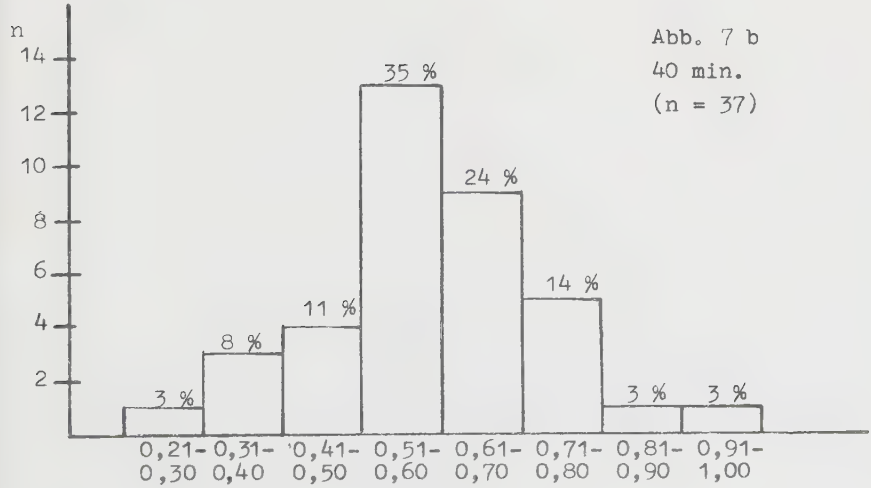


Abb. 7 b
40 min.
(n = 37)
n
14
12
10
8
6
4
2
3 %
8 %
11 %
35 %
24 %
14 %
3 %
3 %
0,21-
0,30
0,31-
0,40
0,41-
0,50
0,51-
0,60
0,61-
0,70
0,71-
0,80
0,81-
0,90
0,91-
1,00

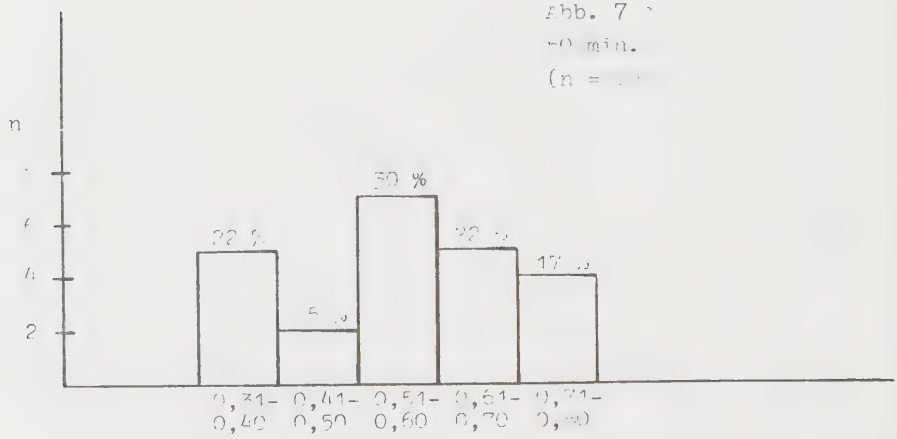


Abb. 7
min.
n
2
0,31-
0,40
0,41-
0,50
0,51-
0,60
0,61-
0,70
0,71-
0,80

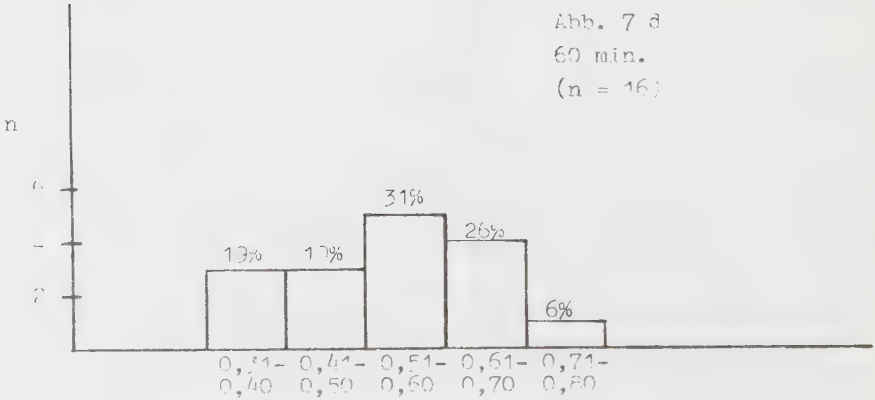


Abb. 7 d
60 min.
(n = 16)
n
31%
26%
6%
0,31-
0,40
0,41-
0,50
0,51-
0,60
0,61-
0,70
0,71-
0,80

Vergleich der Mittelwertkurven (vgl. Abb. 5 g)

Ein Vergleich der Spline-Mittelwertkurven von ACT und Heparinkonzentration zeigt, daß beide zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihre Maxima und danach eine unterschiedliche Abfallgeschwindigkeit haben. Erst ca. 30-40 min. nach Heparingabe verlaufen die beiden Kurven parallel (vgl. Skalierung der Abszissen) und fallen nur mehr geringfügig ab. Man kann folglich davon ausgehen, daß die ACT während der ersten 30 min. Bypasszeit kein exaktes Maß für die Heparinkonzentration darstellt. Wie Abb. 8 zeigt, besteht auch nach dieser Anfangsphase des extrakorporalen Kreislaufs keine zuverlässige, für klinische Zwecke befriedigende Korrelation zwischen absoluten ACT-Werten einerseits und der entsprechenden Heparinkonzentration andererseits; in dieser Darstellung wurde von 51 Patienten jeweils die letzte Probe aus der Bypasszeit verwendet und ACT gegen die Heparinkonzentration aufgetragen.
Um eine im Einzelfall eventuell vorhandene Korrelation zwischen ACT- und Heparinkonzentrationsänderung in dem Zeitraum nachzuweisen, in dem die Mittelwertkurven annähernd parallel verlaufen, wurde in Abb. 9 Δ ACT gegen Δ Heparinkonzentration (Differenz zwischen 2 aufeinanderfolgenden Messungen) aufgetragen; es fanden hierbei 47 Meßwertdifferenzen von 28 Patienten ab der 30. min. nach Heparingabe Berücksichtigung. Die Darstellung gibt keine Anhaltspunkte für eine Korrelation zwischen den beiden Parametern. Die Aussagekraft der Darstellung ist dadurch eingeschränkt, daß der Großteil (55 %) der Heparinkonzentrationen um = $\pm$0,05 USP E/ml differieren, die Abweichungen von der vorherigen Messung also innerhalb des Meßfehlerbereichs der enzymatischen Bestimmungsmethode liegen. Ähnlich verhält es sich mit der ACT: bei einer durchschnittlichen ACT von 356 sec. 30 min. nach Heparingabe liegen 72 % der Differenzen zwischen 2 aufeinanderfolgenden ACT-Messungen innerhalb der Meßfehlerbreite von 10 % (laut Firmenangabe). Mehrere Ausreißer in Abb. 9 zeigen, daß keine sichere Korrelation zwischen Δ Heparinkonzentration und Δ ACT besteht.

Literatur:

Thomas (32) und Esposito (68) kamen bei der Untersuchung von ACT und Gesamtheparinkonzentration im Plasma unter extrakorporaler Zirkulation zu dem Ergebnis, daß zwischen diesen beiden Parametern keine enge Korrelation besteht.

Abb. 8: letzte Probe vor Protamingabe
(n = 51)

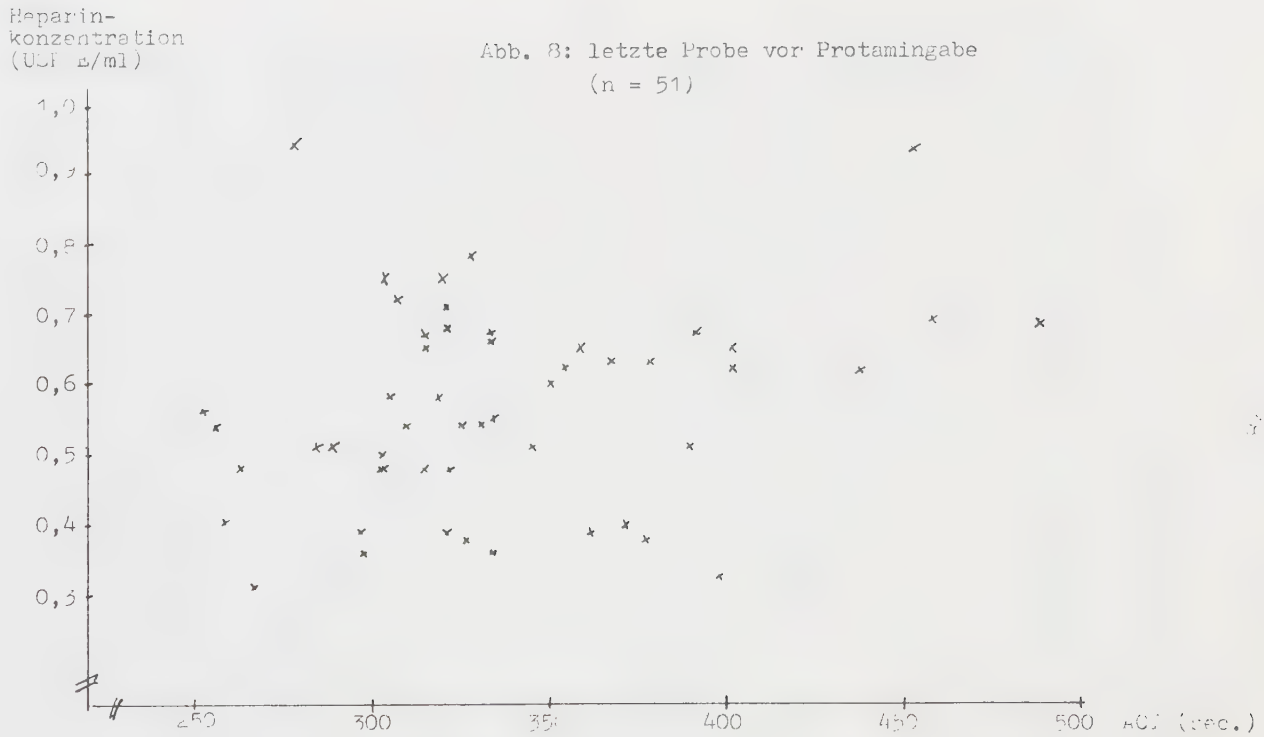
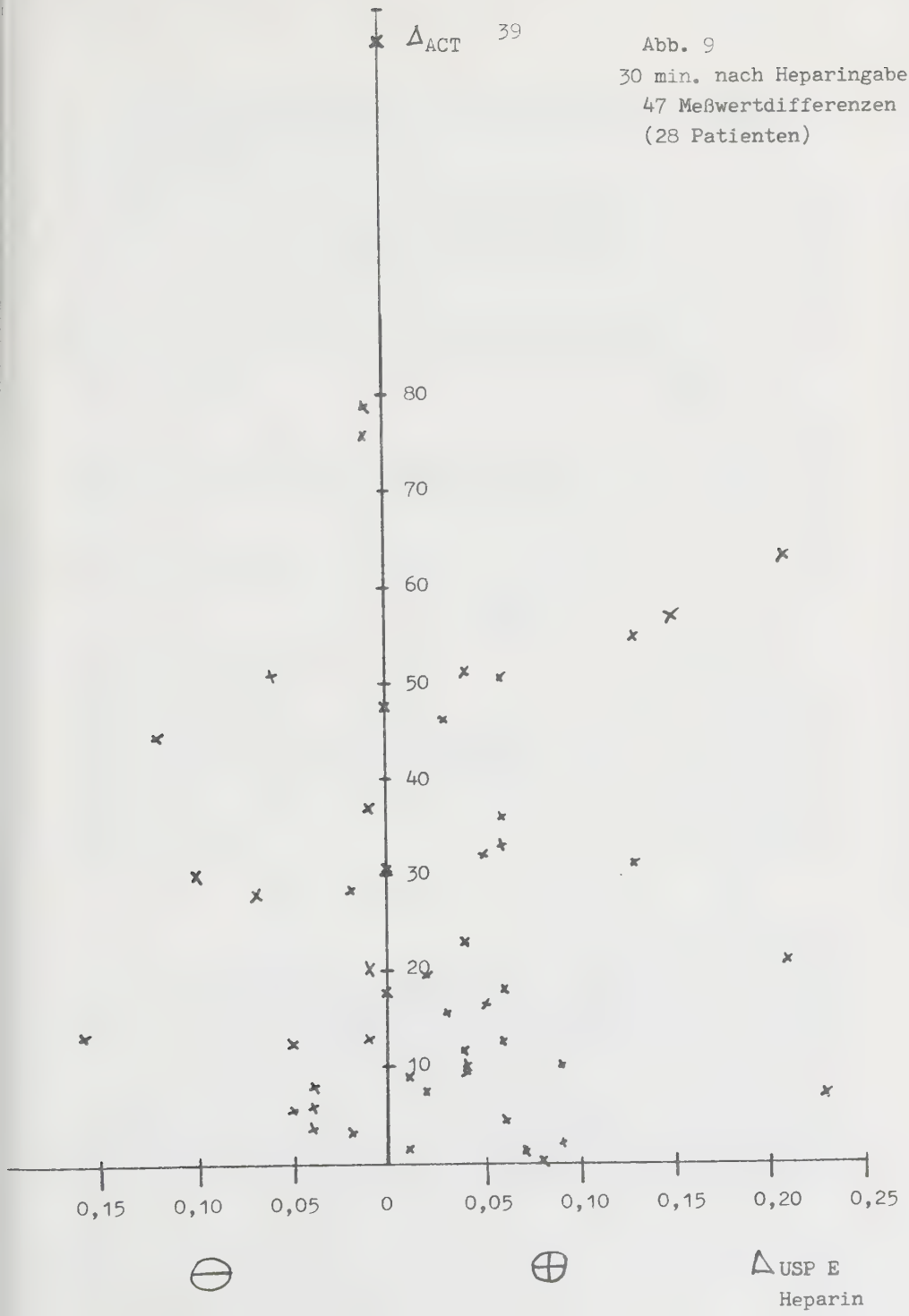


Abb. 9
30 min. nach Heparingabe
47 Meßwertdifferenzen
(28 Patienten)



Patienten mit zweiter Heparindosis während der Bypasszeit

An den 3 Patienten, bei denen während der Bypasszeit Heparin nachgespritzt wurde, lassen sich die Auswirkungen einer Heparininjektion während der Bypasszeit demonstrieren:

Pat.-Nr. 36:

246 sec.ACT (0,65 USP E/ml Heparin) $\xrightarrow[9\ \text{min.}]{4000\ \text{E Heparin}}$ 258 sec.(0,96 E)

$\xrightarrow[5\ \text{min.}]{}$ 278 sec. (0,94 E)

Nach einer 2. Heparindosis von 22 % der Initialdosis (18400 E bei 46 kg Körpergewicht) erhöhte sich die Heparinkonzentration um maximal 48 %, die ACT um maximal 15 %.

Pat.-Nr. 12:

337 sec.ACT (0,54 E) $\xrightarrow[10\ \text{min.}]{10\ 000\ \text{E}}$ 400 sec. (0,75 E)

$\xrightarrow[16\ \text{min.}]{}$ 459 sec. (0,55 E) $\xrightarrow[16\ \text{min.}]{}$ 433 sec. (0,48 E ,

Nach einer zweiten Heparindosis von 32 % der Initialdosis (30 800 E bei 77 kg Körpergewicht) erhöhte sich die Heparinkonzentration um maximal 39 %, die ACT um maximal 38 %.

Pat.-Nr. 18:

250 secACT (0,51 E) $\xrightarrow[13\ \text{min.}]{4500\ \text{E}}$ 275,5 sec. (0,50 E)

$\xrightarrow[12\ \text{min.}]{}$ 284,5 sec. (0,51 E)

Nach einer 2. Heparindosis von 16 % der Initialdosis (27800 E bei 69,5 kg Körpergewicht) blieb die Heparinkonzentration unverändert, die ACT erhöhte sich um maximal 14 %.

Die Erhöhung der Gesamtheparinkonzentration zieht weder eine Erhöhung des biologisch aktiven Heparins noch der ACT in einem entsprechenden Verhältnis nach sich; jeder Patient reagiert individuell.

Vergleich praeoperativ marcumarisierter Patienten mit nicht marcumarisierten

Abb. 10 a, b und 11 a und b zeigen die intraoperativen Verläufe von ACT und Heparinkonzentration bei praeoperativ marcumarisierten (Quick-Wert = 35-65 ($\bar{x}$ = 46,8) %/n = 10) und nicht marcumarisierten Patienten (Quick-Wert = 70-100 ($\bar{x}$ = 96,5) %/n = 38). Bei keinem der insgesamt 48 Patienten wurde während der Bypasszeit eine 2. Heparindosis verabreicht. Die Umwandlung der Verlaufskurven in Splinekurven (Abb. 10 c und d/11 c und d) und deren Mittelwertbildung (Abb. 10 e und f und 11 e und f) erfolgte wie oben beschrieben.
Die beiden Mittelwertkurven für Heparinkonzentration unterscheiden sich nur unwesentlich (Abb. 13). Die Kurve der praeoperativ marcumarisierten Patienten liegt um durchschnittlich 0,007 USP E/ml höher (vgl. Tab. 2 b und c).
Deutliche Unterschiede bestehen hingegen bei den ACT-Summationskurven: Bei praeoperativ marcumarisierten ist die Ausgangs-ACT vor Heparingabe um 16,6 sec. (16 %), die ACT im weiteren Kurvenverlauf um durchschnittlich 46 sec. (13 %) gegenüber den Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung erhöht (vgl. Tab. 2 a, c und Abb. 12).
Praeoperative Marcumarisierung verlängert also die ACT, hat jedoch keinen Einfluß auf die Konzentration an antikoagulativ wirksamen Heparin.

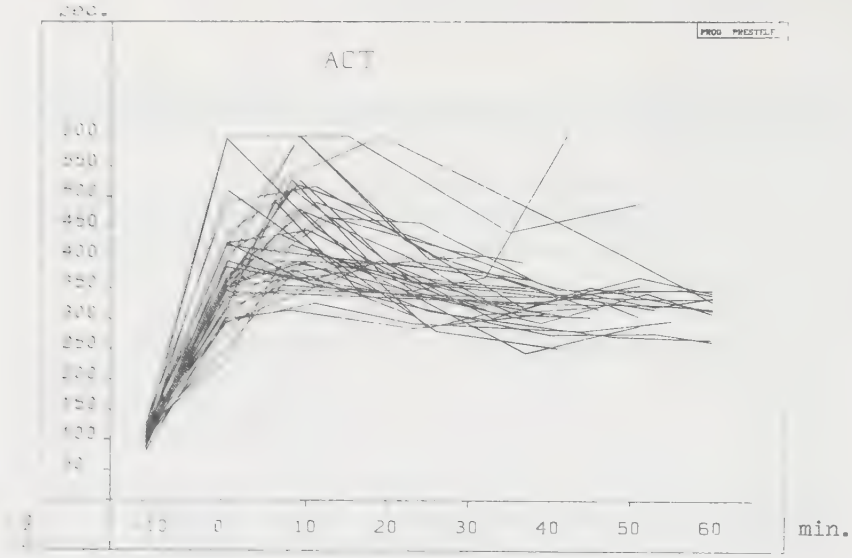


Abb. 10 a: ACT-Verlaufsdarstellungen von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung

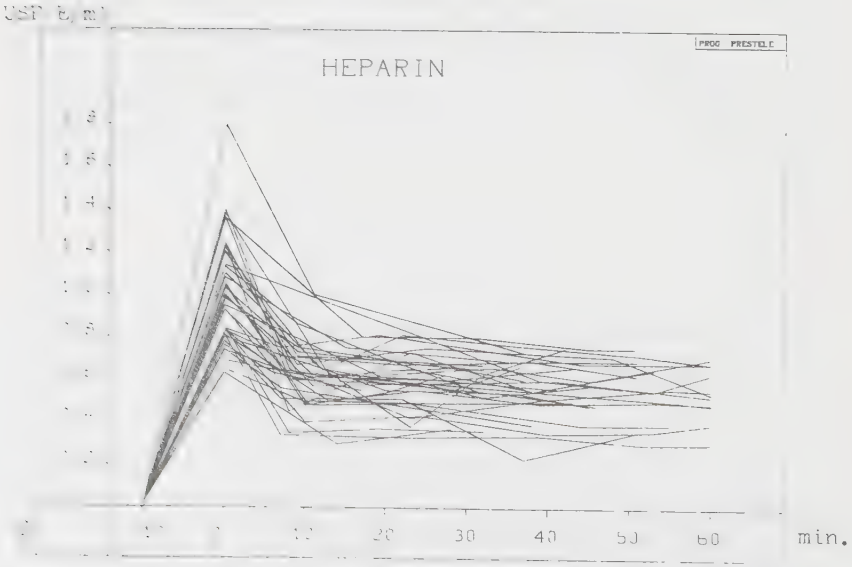


Abb. 10 b: Verlaufsdarstellungen der Heparinkonzentration von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung

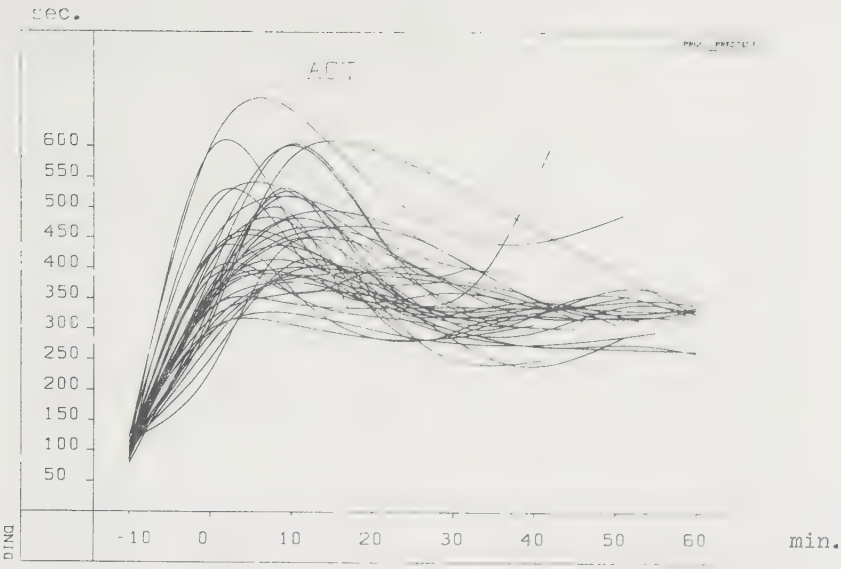


Abb. 10 c: Spline-Verlaufsdarstellungen von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung (ACT)

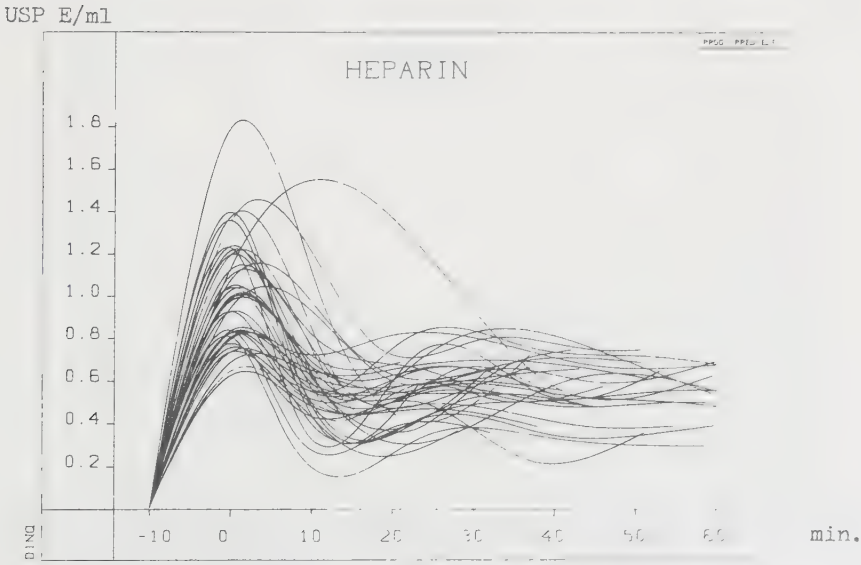


Abb. 10 d: Spline-Verlaufsdarstellungen von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung (Heparinkonzentration)

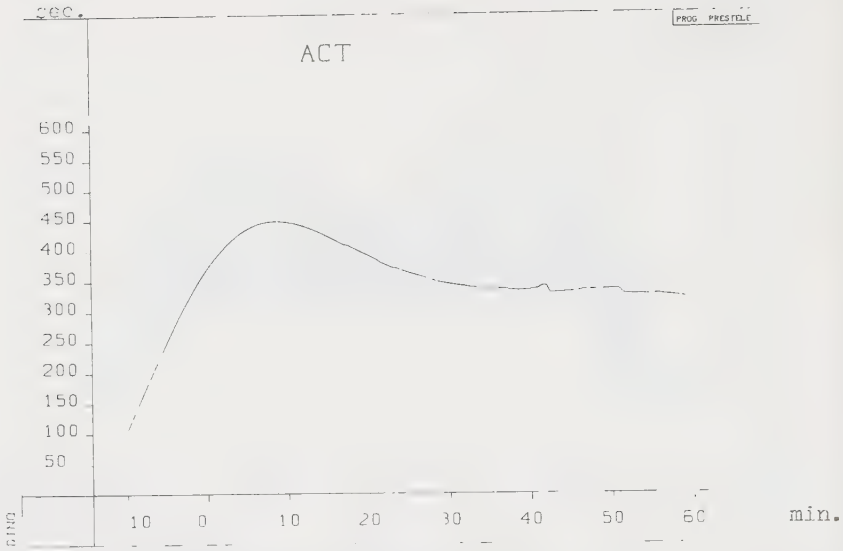


Abb. 10 e: Mittelwertkurve von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung (ACT)

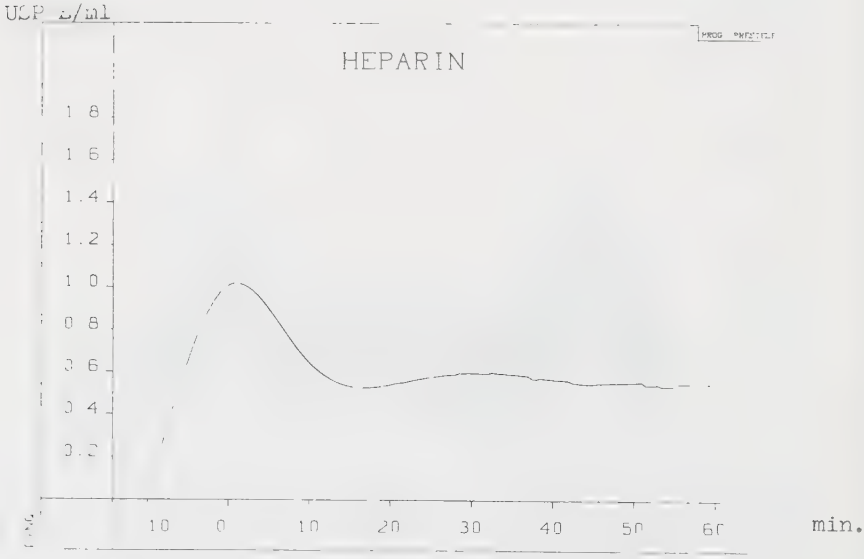


Abb. 10 f: Mittelwertkurve von 38 Patienten ohne praeoperative Marcumarisierung (Heparinkonzentration)

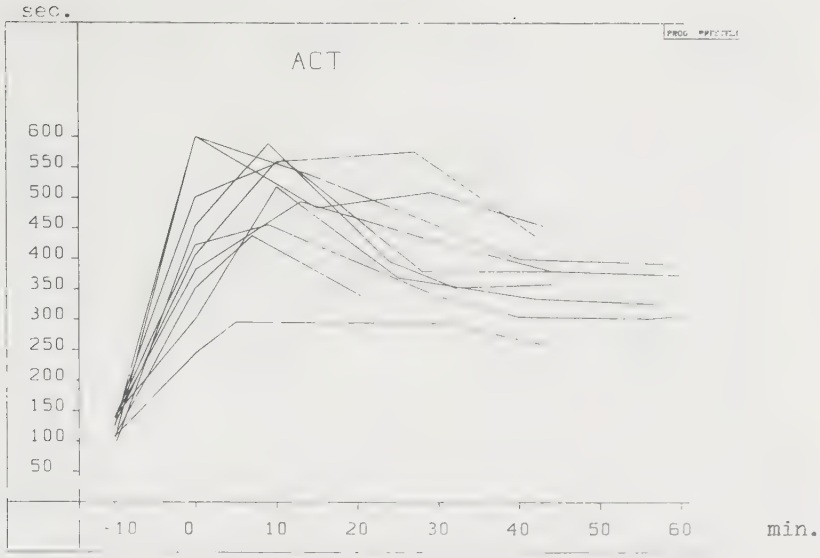


Abb. 11 a: ACT-Verlaufsdarstellungen von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (ACT)

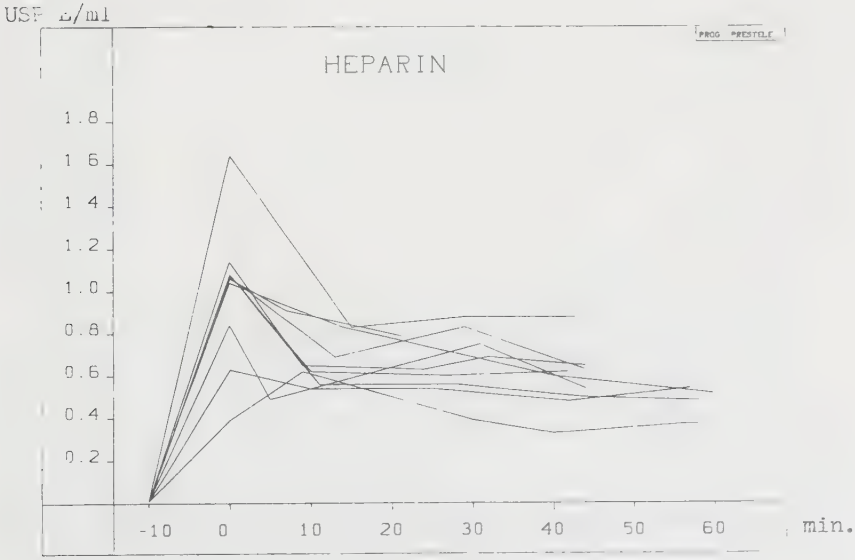


Abb. 11 b: Verlaufsdarstellungen der Heparinkonzentrationen von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (Heparinkonzentration)

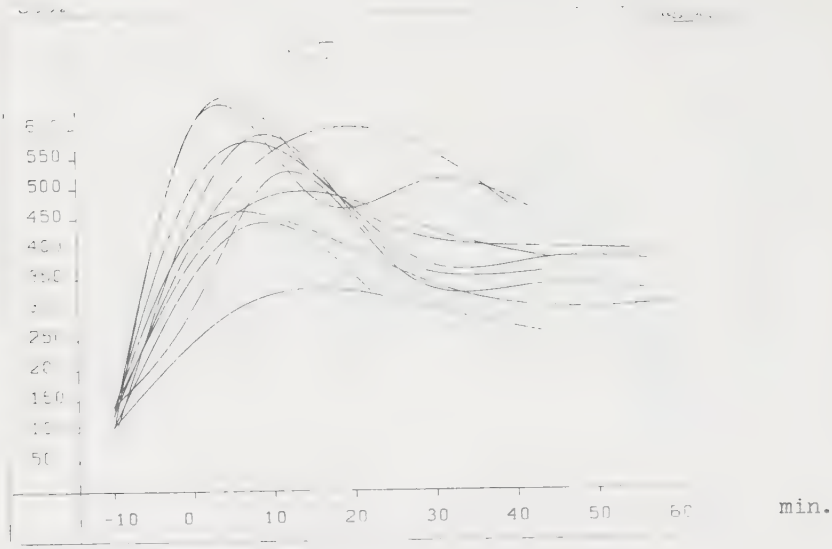


Abb. 11 c: Spline-Verlaufsdarstellungen von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (ACT)

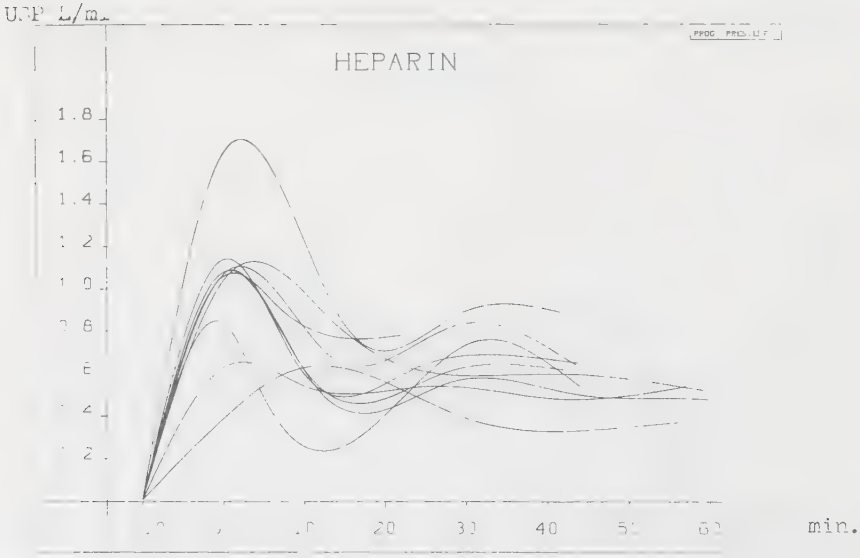


Abb. 11 d: Spline-Verlaufsdarstellungen von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (Heparinkonzentration)

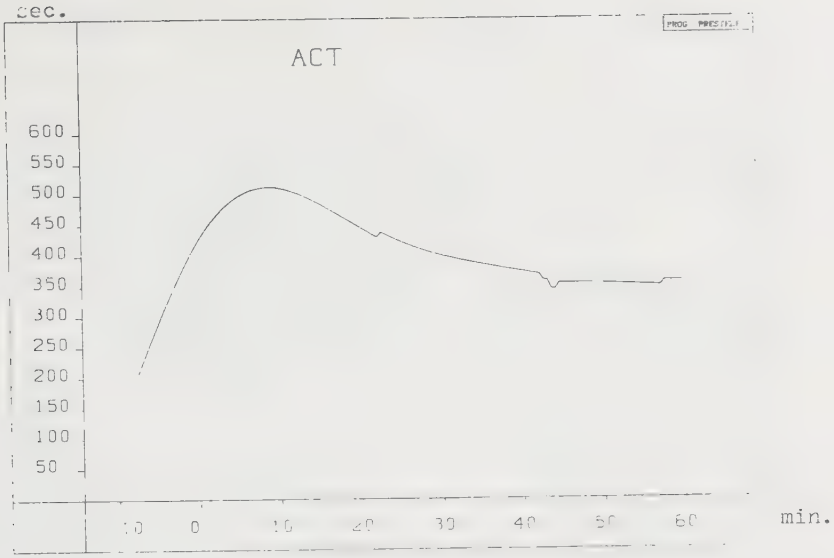


Abb. 11 e: Mittelwertkurve von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (ACT)

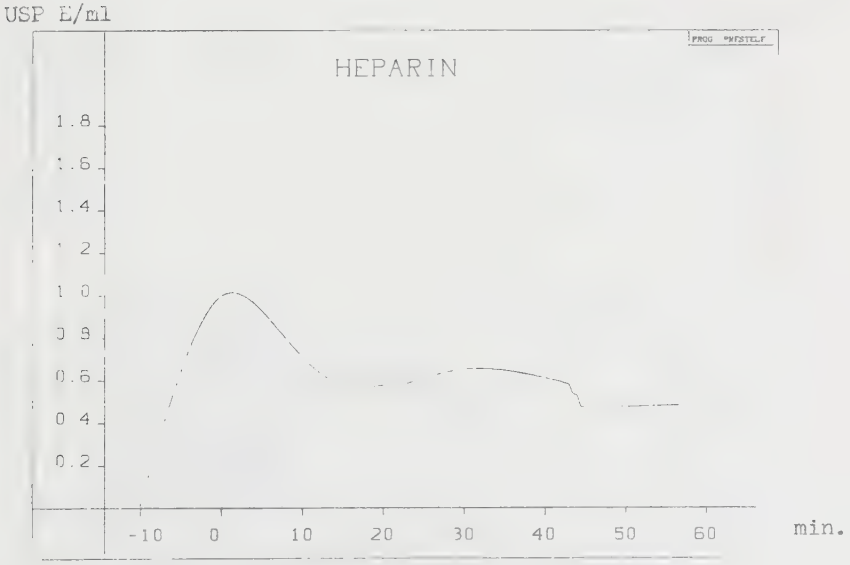


Abb. 11 f: Mittelwertkurve von 10 Patienten mit praeoperativer Marcumarisierung (Heparinkonzentration)

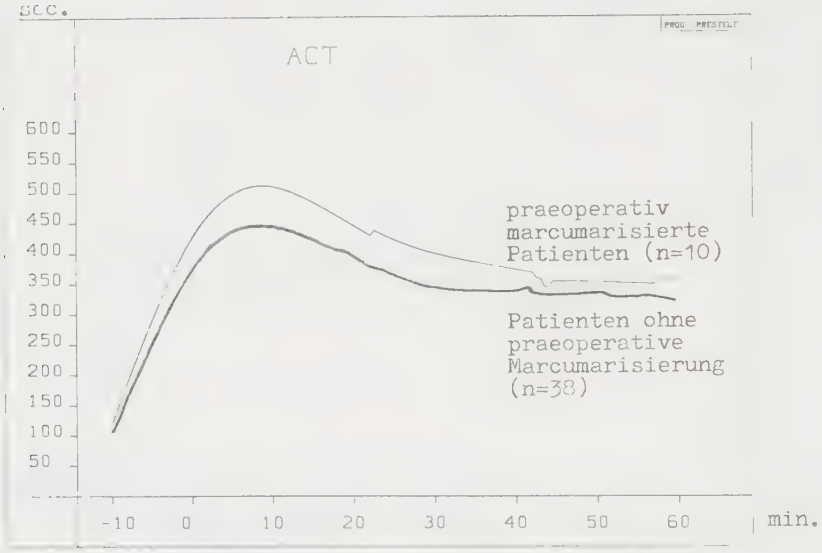


Abb. 12: Vergleich der Mittelwertkurven von ACT bei Patienten mit und ohne praeoperative Marcumarisierung (vgl. Abb. 10 e und 11 e)

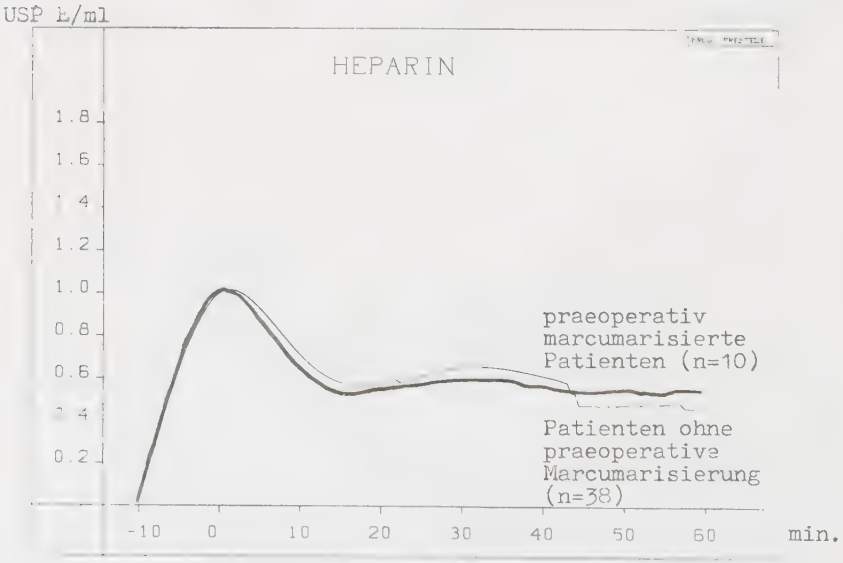


Abb. 13: Vergleich der Heparinspiegel von Patienten mit bzw. ohne praeoperativer Marcumarisierung (vgl. Abb. 10 f und 11 f)

Tab. 2 a

praeoperativ marcumarisierte/nicht marcumarisierte Patienten;
Werte der ACT-Mittelwertkurve (in sec.)

Zeitpunkt	ACT bei praeoperativ marcumarisierten Pat. (Zahl der Pat.)	ACT bei praeoperativ nicht marcumarisierten Pat. (Zahl der Pat.)
-10 min.	121,6 (10)	105,0 (38)
0 min.	426,6 (10)	370,3 (38)
5 min.	497,7 (10)	435,6 (38)
10 min.	510,6 (10)	447,6 (38)
15 min.	484,3 (10)	423,8 (38)
20 min.	445,3 (10)	391,8 (37)
25 min.	422,0 (10)	363,2 (35)
30 min.	399,6 (9)	344,4 (33)
35 min.	384,6 (9)	336,7 (29)
40 min.	372,8 (9)	334,6 (25)
45 min.	353,9 (4)	330,7 (20)
50 min.	352,8 (4)	335,2 (17)
55 min.	350,1 (4)	325,5 (12)
60 min.	356,0 (3)	319,3 (11)
Mittelwert (nach Heparingabe)	412,0	366,0

Tab. 2 b

praeoperativ marcumarisierte/nicht marcumarisierte Patienten; Werte der Mittelwertkurve für Heparinkonzentration (in USP E/ml Plasma)

Zeitpunkt	Heparinkonzentration bei praeoperativ marcumarisierten Pat. (Zahl der Pat.)	Heparinkonzentration bei praeoperativ nicht marcumarisierten Pat. (Zahl der Pat.)
-10 min.	0 (10)	0 (38)
0 min.	1,00 (10)	1,01 (38)
5 min.	0,93 (10)	0,89 (38)
10 min.	0,81 (10)	0,64 (38)
15 min.	0,58 (10)	0,53 (38)
20 min.	0,58 (10)	0,54 (37)
25 min.	0,61 (9)	0,58 (35)
30 min.	0,65 (9)	0,60 (33)
35 min.	0,65 (9)	0,59 (29)
40 min.	0,61 (9)	0,58 (25)
45 min.	0,48 (4)	0,55 (20)
50 min.	0,48 (4)	0,55 (17)
55 min.	0,48 (4)	0,54 (12)
60 min.	0,46 (3)	0,55 (11)
Mittelwert (nach Heparingabe)	0,632	0,625

Tab. 2 c

Vergleich von ACT und Heparinkonzentration bei praeoperativ marcumarisierten und praeoperativ nicht marcumarisierten Patienten

	praeop. marcumar. Pat. (Quick-Wert: $\bar{x}$ = 48,8 %/n = 10)	praeop. nicht marcumar. Pat. (Quick-Wert: $\bar{x}$ = 96,5 % /n = 38)	Differenz
(Mittelwerte)			
ACT vor Heparingabe (sec.)	121,6	105,0	16,6 (16 %)
ACT-Werte nach der Heparingabe (sec.)	412,0	366,0	46,0 (13 %)
Heparinkonzentration nach Heparingabe (USP E/ml)	0,632	0,625	0,007 (1 %)

Meßergebnisse nach extrakorporaler Zirkulation

ACT und Heparinkonzentration nach Protaminhydrochloridinfusion

Im Vergleich zur Meßgruppe 1(keine Berücksichtigung des Heparinabbaus, also mit Protaminüberschuß) konnte in der Meßgruppe 2 (Protamindosis individuell mit dose-response-curve berechnet) die Protamindosis um durchschnittlich 27 % reduziert werden (vgl. Tab. 4).
Die ACT-Werte nach Protaminhydrochloridinfusion wurden mit den ACT-Werten vor Heparingabe verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Meßgruppen; in Gruppe 1 lagen die ACT-Werte im Durchschnitt 7,7 sec., in Gruppe 2 5,1 sec. über dem ACT-Wert vor Heparingabe (vgl. Tab. 3 und Abb. 14). Die reduzierte Protamindosis zog also keine Verschlechterung der Blutgerinnung nach sich (vgl. Abb. 15 a - f).
Da nicht die absoluten ACT-Werte, sondern die Abweichungen von den ACT-Werten vor Heparingabe zur Berechnung herangezogen wurden (vgl. Abb. 15 a - f), dürfte die praeoperative Marcumarisierung auch bei etwas inhomogener Verteilung der marcumarisierten Patienten (Gruppe 1 25 %/Gruppe 2 16 %) keinen Einfluß auf die Ergebnisse haben. Tab. 5 zeigt einen Vergleich zwischen ACT und Heparinkonzentration nach Protaminhydrochloridinfusion. Der Grenzwert für eine suffiziente Gerinnung wurde auf einen ACT-Wert nach Protamingabe von max. 20 % über dem Wert vor Heparingabe festgelegt, um die Schwankungsbreite der Meßmethode (vgl. Abb. 1) und die Erhöhung der ACT nach extrakorporaler Zirkulation im Vergleich zu den ACT-Werten vor Heparingabe (vgl. Tab. 3) zu berücksichtigen. Ein entsprechender Grenzwert wurde bezüglich der Heparinkonzentration bei 0,1 USP E/ml Plasma (Nachweisgrenze des Tests) angenommen.
Bei 88 % (Gruppe 1) bzw. 77 % (Gruppe 2) der Proben wurde gemessen an ACT und Heparinkonzentration- eine suffiziente, bei 1,5 % (Gruppe 1) bzw. 8 % (Gruppe 2) eine insuffiziente Gerinnung festgestellt; bei 10,5 % (Gruppe 1) bzw. 14 %

(Gruppe 2) korrelierten die beiden Meßverfahren nicht. Die höhere Anzahl von Messungen mit insuffizienter Gerinnung in Gruppe 2 erklärt sich weitgehend dadurch, daß bei Patienten dieser Gruppe das Heparin im Blut aus der HLM während der Infusion in ca. 15 min.-Abständen durch korrigierende Injektionen von Protaminhydrochlorid gebunden wurde, während bei Patienten der Gruppe 1 bei der Protamindosis nach Bypassende das gesamte applizierte Heparin berücksichtigt wurde.

Tab. [illegible]

[illegible] hydrochloridgabe:

die folgenden Werte werden als Differenz vom ersten erhobenen Wert (0-Wert vor Heparingabe) angegeben (vgl. Abb. 15 a - f)

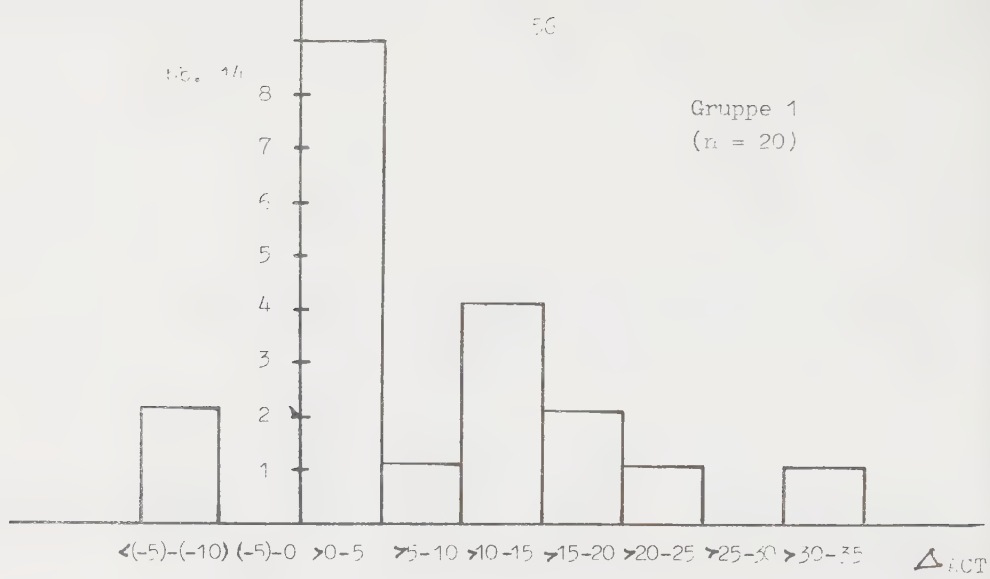
Gruppe	1 (n= 20)		2 (n= 31)		2 a (n=10)		2 b (n= 11)		2 c (n= [illegible])	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
ACT-Wertebereich aller Messungen	-15,5	43	-39	[illegible]	-[illegible]	[illegible]	-3[illegible]	[illegible]	-1[illegible]	[illegible]
ACT-Wertebereich der Mittelwerte je Patient	- 6,2	[illegible]	-14	2[illegible],2	- [illegible]	17,0	[illegible],6	1[illegible]	-1[illegible]	[illegible]
Mittelwerte der durchschnittlichen ACT-Werte je Patient	7,7		5,1		7,0		5,0		3,4	

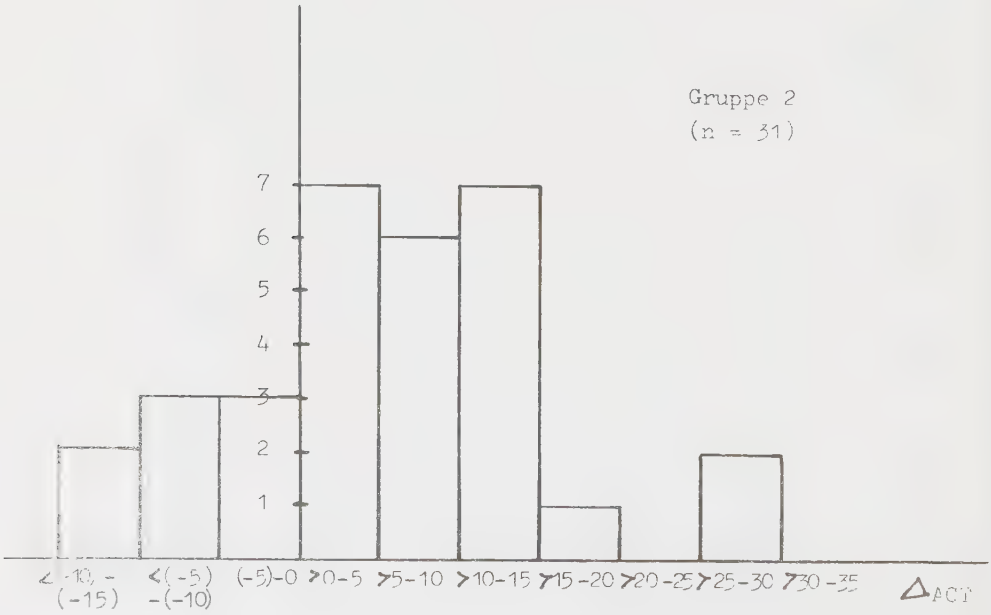
Tab. 4

Protamindosis bezogen auf die Protaminmenge ohne Berücksichtigung des Heparinabbaus (in %)

	Gruppe 1	2	2 a	2 b	2 c
Wertebereich der Protamindosen	--	53,1- [illegible]	[illegible] - [illegible]	51,1- [illegible]	62,[illegible]- 85,6 %
Mittelwert je Gruppe	100 %	73,27 %	6[illegible]	74,05 %	76,72%

Abb. 14





ACT nach Protaminhydrochloridgabe: Verteilung der Mittelwerte je Patient, angegeben als Differenz vom ersten erhobenen Wert (0-Wert vor Heparingabe); vgl. Tab. 3

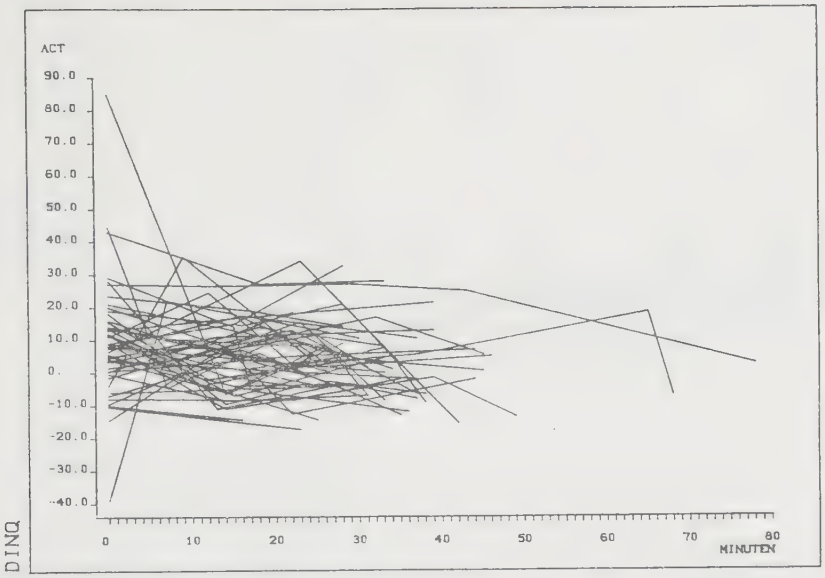
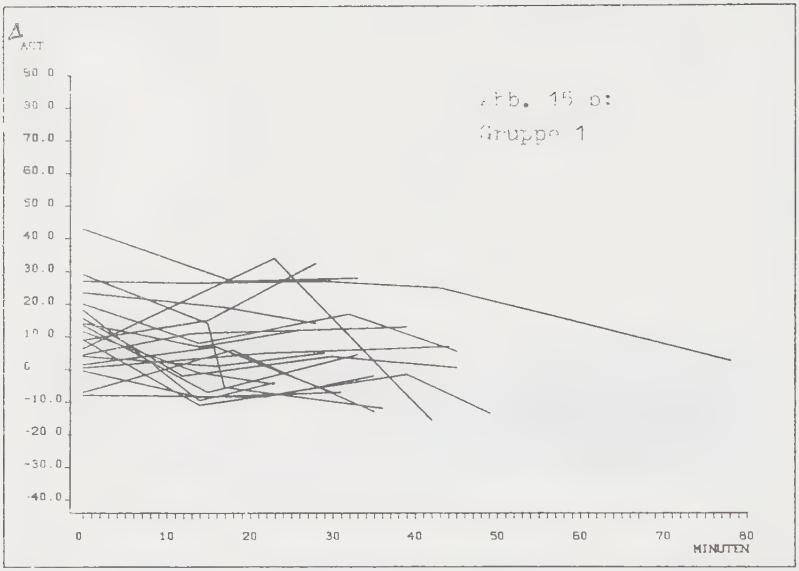


Abb. 15 a:
Abweichung der ACT nach Protamingabe vom individuellen Meßwert unmittelbar vor Heparingabe (ACT-Differenz) bei 51 Patienten (Gruppe 1 und 2)
(Der Zeitpunkt "0 min." entspricht dem Zeitpunkt der 1. Messung nach Protamingabe, d. h. 2-3 min. nach Beendigung der Protamininfusion)



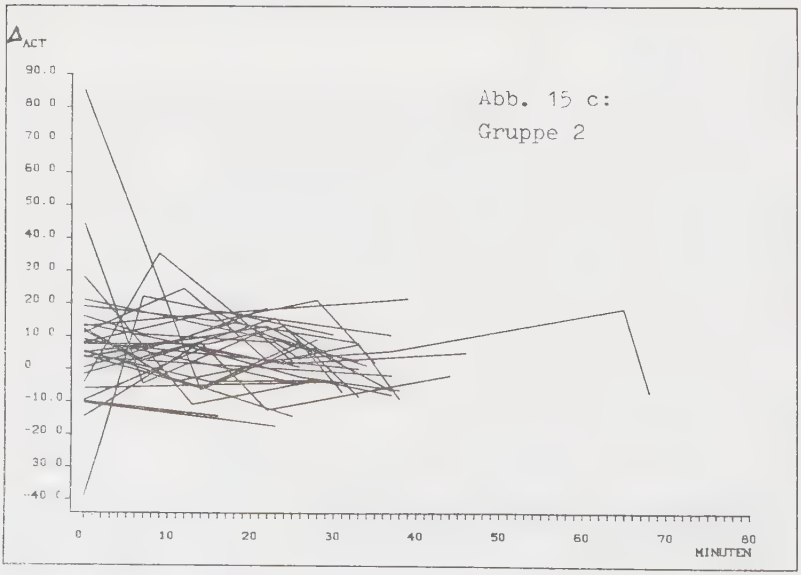
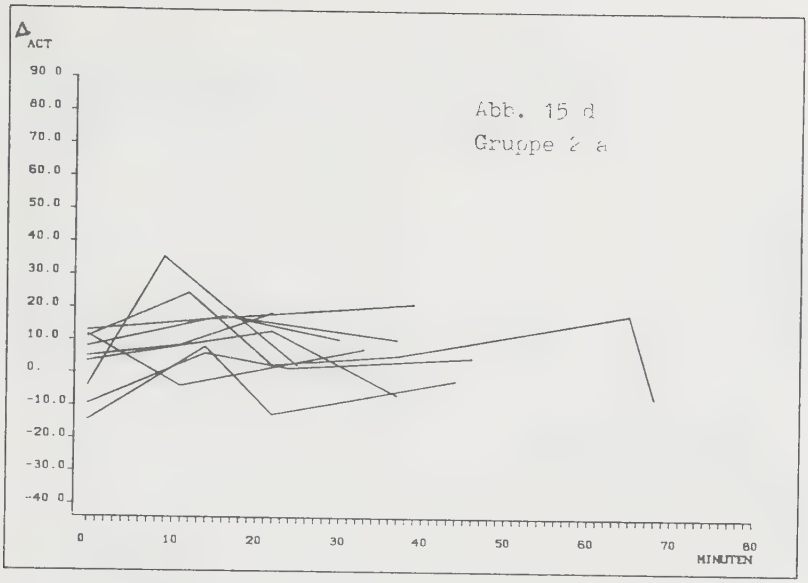


Abb. 15 b und c:
Abweichung der ACT nach Protamingabe vom individuellen Meßwert unmittelbar vor Heparingabe (ACT-Differenz) bei Gruppe 1 (n=20) und Gruppe 2 (n=31)



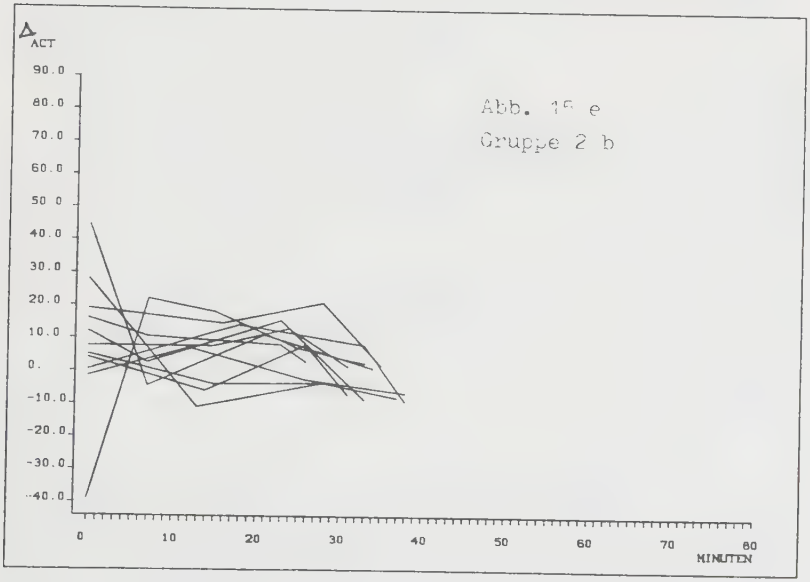


Abb. 15 d und e:
Abweichung der ACT nach Protamingabe vom individuellen Meßwert unmittelbar vor Heparingabe (ACT-Differenz) bei Gruppe 2 a (n= 10) und 2 b (n=11)

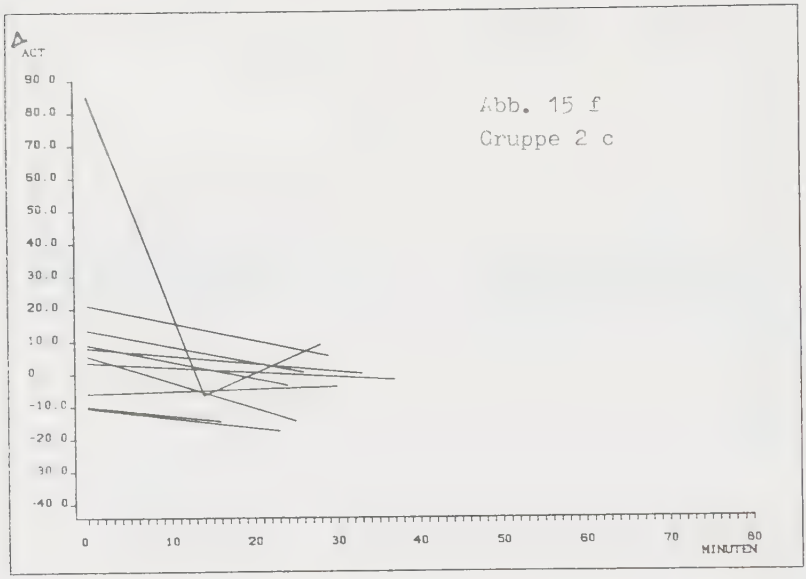


Abb. 15 f:
Abweichung der ACT nach Protamingabe vom individuellen Meßwert unmittelbar vor Heparingabe (ACT-Differenz) bei Gruppe 2 c (n=10)

Tab. 5

ACT und Heparinspiegel nach Protamingabe;
(nach Protamingabe wurde als maximale Heparinkonzentration 0,10 USP E/ml gemessen;)

Gruppe	1		2	
Zahl der Messungen	n	%	n	%
1) ACT und Heparinspiegel weisen auf eine suffiziente Gerinnung hin: ACT nach Protamingabe um weniger als 20 % höher als vor Heparingabe bei einem Heparinspiegel unter 0,1 USP E/ml	59	88	77	77
2) ACT und Heparinspiegel weisen auf eine insuffiziente Gerinnung hin: ACT nach Protamingabe um mehr als 20 % höhe als vor Heparingabe bei einem Heparinspiegel zwischen 0,1 und 0,2 USP E/ml	1	1,5	2	2
3) ACT und Heparinspiegel zeigen einander widersprechende Ergebnisse:				
a) ACT nach Protamingabe um weniger als 20 % höher als vor Heparingabe bei einem Heparinspiegel zwischen 0,1 und 0,2 USP E/ml	* 3	4,5	** 14	14
b) ACT nach Protamingabe um mehr als 20 % höher als vor Heparingabe bei einem Heparinspiegel unter 0,1 USP E/ml	* 4	6	0	0
Ges.	67	100	99	100

* Meßwerte von jeweils verschiedenen Patienten.

** Bei 2 Patienten waren je 2 Messungen widersprüchlich; die restlichen 10 diskrepanten Messungen stammen von 10 verschiedenen Patienten.

Blutverlust und Fremdblutbedarf

In Gruppe 1 betrug der durchschnittliche Blutverlust bis zum Morgen des 1. postoperativen Tages 461,6 ml (davon 433,7 ml retransfundiert), in Gruppe 2 hingegen nur 273,1 ml (davon 223,4 ml retransfundiert); der höhere Blutverlust in Gruppe 1 erklärt sich zum Teil durch einige "Ausreißer" mit weit überdurchschnittlichem Blutverlust (vgl. Tab. 6 und Abb. 16 a).

In den ersten Stunden dieser postoperativen Behandlungsphase wurden in beiden Patientengruppen ungefähr gleiche Mengen an heparinisierten Eigenblut aus dem HLM-Reservoir infundiert. Eine Störung der Blutgerinnung nach dieser Phase durch eventuell freigesetztes Heparin bzw. durch heparinisiertes HLM-Blut ist aufgrund der Halbwertszeit des Heparins (B. S. Bull (7):0,8-4,5 h; J. W. Estes (61): 1,3-1,9 h; A. Hoffmann (57):0,8-1,5 h) nicht anzunehmen.
Bei Gruppe 1 wurden postoperativ im Durchschnitt 153,7 ml, bei Gruppe 2 238,1 ml Konservenblut oder Plasma infundiert (vgl. Tab. 6 und Abb. 16 b und c). Bezüglich Hb, HKT und Thrombozytenzahl waren postoperativ nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Gruppen festzustellen. Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen zeigt keine der Untergruppen 2 a, b und c hinsichtlich der oben genannten Parameter (vgl. Tab. 6) entscheidende Vorteile; am wenigsten aufwendig für die klinische Anwendung der individuellen Protamindosierung ist das Vorgehen bei Gruppe 2 c.
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß in Gruppe 1 - bei im Vergleich zur Gruppe 2 höherem Blutverlust - geringere Mengen an Konservenblut notwendig waren; die Unterschiede bezüglich Blutverlust und Konservenblutmengen zwischen diesen beiden Gruppen dürften von keiner klinischen Relevanz sein.

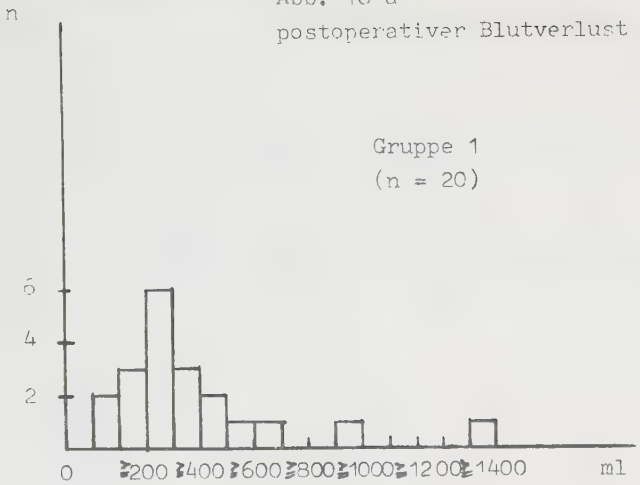
Literatur:
Nach Ansicht einiger Autoren senkt die individuelle Protamindosierung den intra- (C. Papaconstantinou (34)) oder postoperativen Blutverlust (R. Babka (5); J. J. Verska (23); A. V. Guffin (13)) und/oder den Bedarf an Blut- und Plasmain-

fusionen (F. Bechera (4); H. Schmidt-Bleibtreu/D. Preuss (41)). Im Tierversuch wurden durch Protamin negative Einflüsse auf den Blutkreislauf registriert (A. Gourin (29); B. S. Goldman (65); J. Jastrzebski (50)). Die Bedeutung von Protamin als relevantes Antikoagulans (N. Ellison (55); D. L. Mattox (6); C. Hougie (16)) und die Gefahren durch einen Heparinrebound (D. S. Padanani (46); R. L. Bick (54); W. R. Cate (51); P. Biderstedt (10); S. Gollub (60); P. G. Frick (59); Esposito (68)) werden unterschiedlich beurteilt.

Tab. 6 postoperativer Blutverlust bis zum 1. postoperativen Tag, retransfundierte Blutmenge, postoperativ infundierte Menge an heparinisiertem Blut aus der HLM, [illegible] an Blutkonserven und Plasma, postoperative Werte von Hb, HKT und Thrombozyten, Bypass-dauer; (Mittelwert; in Klammern: Wertebereich)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 2 a	Gruppe 2 b	Gruppe 2 c
Blutverlust bis zum 1. postoperativen Tag (ml)	461,6 (170-1510)	273,1 (150-570)	294,0 (170-570)	250,5 (150-550)	291,0 (170-540)
davon retransfundierte Blutmenge (ml) (27)	433,7 (150-1510)	223,4 (0-570)	290,0 (120-570)	217,7 (150-450)	163,0 (0-340)
infundierte HLM-Blutmenge (ml)	[illegible] (0-2600)	866,1 (200-2500)	[illegible] (200-2120)	725,5 (300-1410)	1100,0 (250-2500)
Blutkonserven, Plasma (ml)	157,7 (0-1080)	238,1 (0-1300)	242,0 (0-1080)	141,[illegible] (0-700)	[illegible] (0-1300)
Hb am 1. postoperativen Tag	12,[illegible] (10,6-15,1)	12,5 ([illegible],8-17)	12,2 (10,[illegible]-17,0)	12,3 ([illegible],3-14,4)	13,0 ([illegible]-15,4)
Hb vor der Entlassung	11,6 (8,6-14)	12,3 (9,4-16,2)	11,3 (10,0-16,2)	11,4 (10,0-15,4)	12,4 ([illegible],4-15,0)
HKT am 1. postoperativen Tag	34,2 (32-48)	37,6 (26-49)	37,0 (33,[illegible]-4[illegible],0)	37,0 (26,0-45,0)	39,3 (33,0-46,0)
HKT vor der Entlassung	36,6 (32-43)	3[illegible],0 (30-53)	[illegible] (31,0-53,0)	36,5 (30,0-4[illegible],3)	37,7 (31,0-47,0)
Thrombozyten am 1. postoperativen Tag	140 000 (88000-231000)	165 500 (102000-230000)	172 000 (127000-220000)	158 000 (119000-217000)	164 000 (102000-235000)
Bypass-Dauer (min.)	56 (20-92)	49 (17-100)	54 (22-100)	42 (17-62)	[illegible] ([illegible]-86)

Abb. 16 a
postoperativer Blutverlust



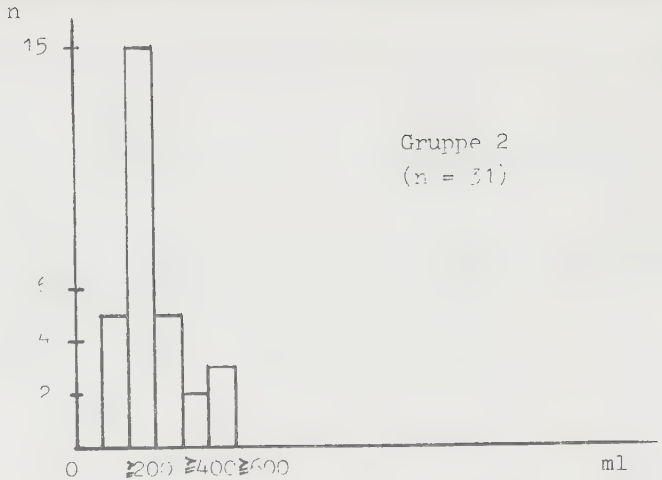
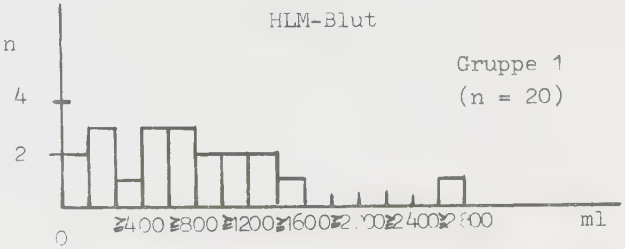


Abb. 16 b
postoperative Infusion von
HLM-Blut



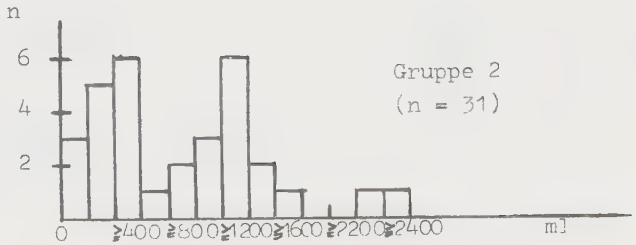


Abb. 16 c
postoperative Transfusion von Blutkonserven, Plasma etc.

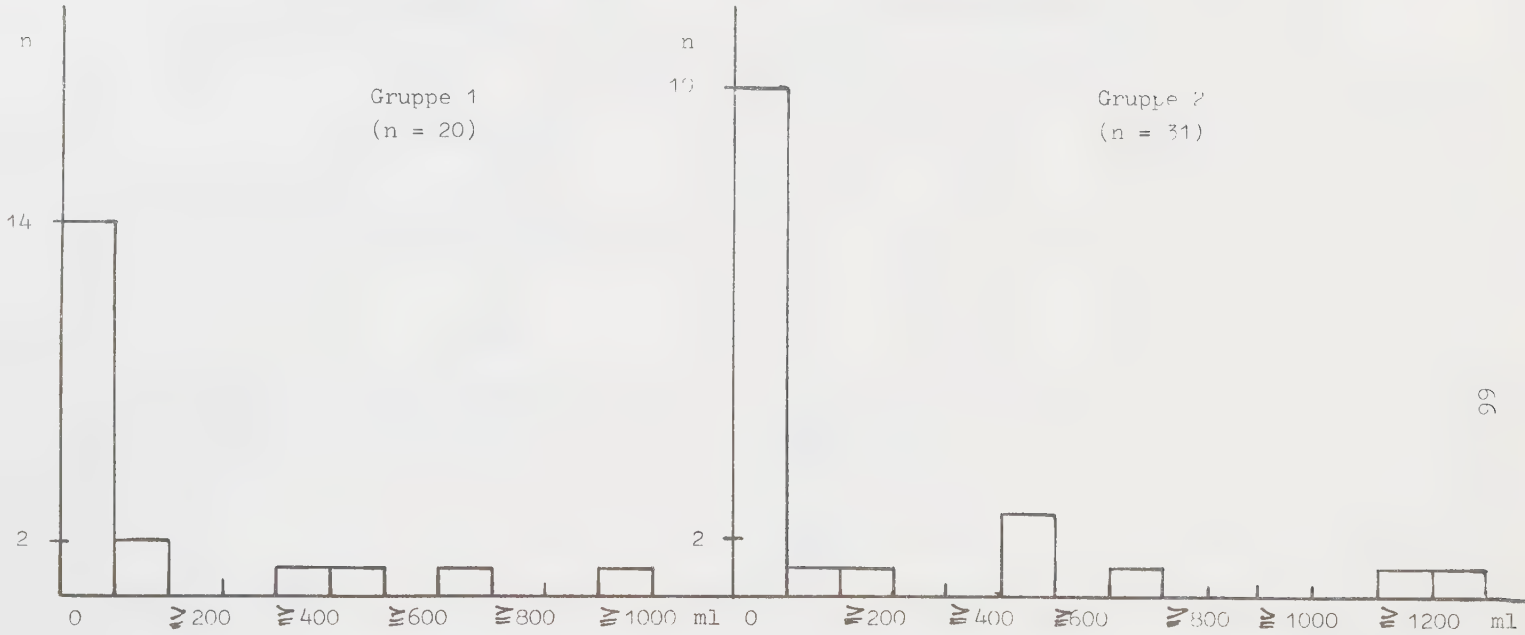


Abb. 16 a, b, c:
Verteilung von postoperativem Blutverlust, postop. Infusionsmengen an HLM-Blut und Transfusionsmengen an Blutkonserven, Plasma etc. nach Tab. 6

Nachweis von Fibrinmonomeren mit FM-Test

Ergebnisse:

Bei sämtlichen intraoperativ gewonnenen Blutproben von 21 Patienten (Meßgruppe 3) wurde der FM-Test durchgeführt. Die graphische Darstellung Abb. 17 a und b gibt ACT und Heparinkonzentration dieser Meßgruppe wieder.
Mit Ausnahme einer Patientin (vgl. Sonderfall I) war der FM-Test bei allen Patienten negativ. In Tab. 7 sind die letzten ACT-Werte und Heparinkonzentrationen vor Protamingabe aufgelistet (Abb. 18 a und b zeigen die Verteilung dieser Werte).
Im vorliegenden Patientenkollektiv sinkt die Heparinkonzentration nie unter die von Rokà postulierten Minimalkonzentration von 0,2 USP E/ml ab.
21 % der ACT-Werte liegen unterhalb der von Bull empfohlenen Grenz-ACT von 300 sec. (vgl. Abschnitt: Diskussion der in der Literatur empfohlenen ACT-Bereiche).
Bei der Patientin mit positivem FM-Test liegen weder ACT noch Heparinkonzentration im pathologischen Bereich.

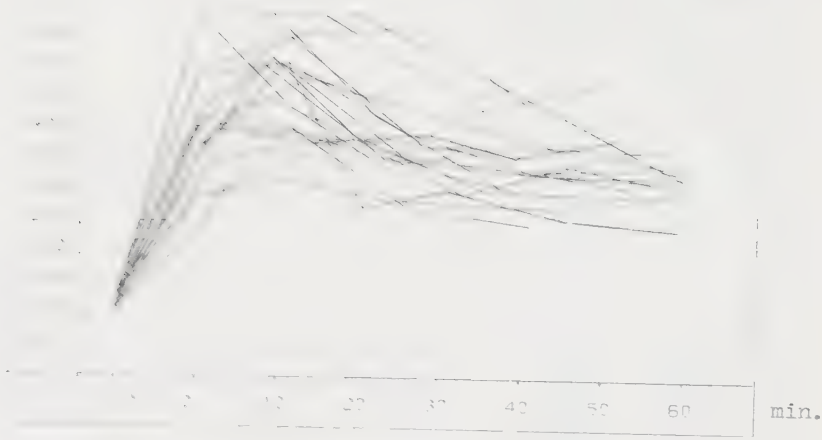


Abb. [illegible] a: ACT-Verlaufsdarstellungen der 21 Patienten, bei denen der Hb-Test durchgeführt wurde; bei 2 Patienten erfolgte eine 2. Heparingabe während der Bypasszeit.

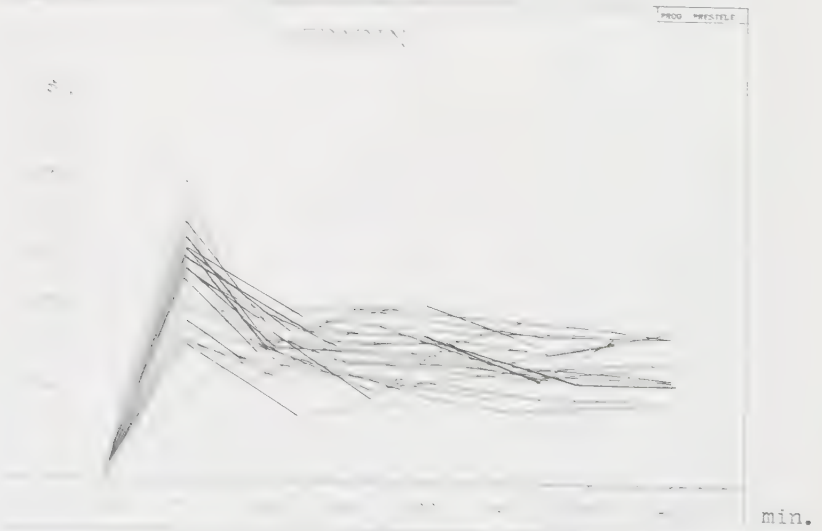


Abb. [illegible] b: Heparinverlaufsdarstellungen der 21 Patienten, bei denen [illegible] durchgeführt wurde; bei 2 Patienten [illegible] Heparingabe während der Bypasszeit.

Tab.

ACT, Heparinkonzentration, Dauer des extrakorporalen Kreislaufs und FM-Test bei 21 untersuchten Patienten

Pat.-Nr.	Bypass-Dauer	ACT (letzter Wert während der Bypasszeit)	Heparinkonzentration	FM-Test
1	54 min.	325 sec.	0,54 USP E/ml	-
2	58 min.	297 sec.	0,39 USP E/ml	-
3	63 min.	321 sec.	0,39 USP E/ml	-
4	29 min.	307,5 sec.	0,72 USP E/ml	-
5	55 min.	320,5 sec.	0,65 USP E/ml	-
6	41 min.	438 sec.	0,615 USP E/ml	-
7	34 min.	252 sec.	0,56 USP E/ml	-
8	61 min.	335,5 sec.	0,67 USP E/ml	-
9	37 min.	367,5 sec.	0,63 USP E/ml	-
10	86 min.	322 sec.	0,48 USP E/ml	-
11	37 min.	379 sec.	0,63 USP E/ml	-
12	132 min.	309 sec.	0,33 USP E/ml	-
13	77 min.	372 sec.	0,40 USP E/ml	-
14	62 min.	489 sec.	0,69 USP E/ml	-
15	25 min.	378 sec.	0,37 USP E/ml	-
16	41 min.	362,5 sec.	0,39 USP E/ml	positiv
17	91 min.	315 sec.	0,65 USP E/ml	-
18	92 min.	254,5 sec.	0,51 USP E/ml	-
19	75 min.	289 sec.	0,51 USP E/ml	-
20	20 min.	459 sec.	0,69 USP E/ml	-
21	43 min.	302,5 sec.	0,48 USP E/ml (Filter verstopft)	-

zu 16: vgl. Sonderfall I;
zu 21: vgl. Sonderfall II;

Wertebereich	25-132 min.	252-489 sec.	0,33-0,72 USP E/ml
Mittelwert	55,5 min.	348,3 sec.	0,54 USP E/ml

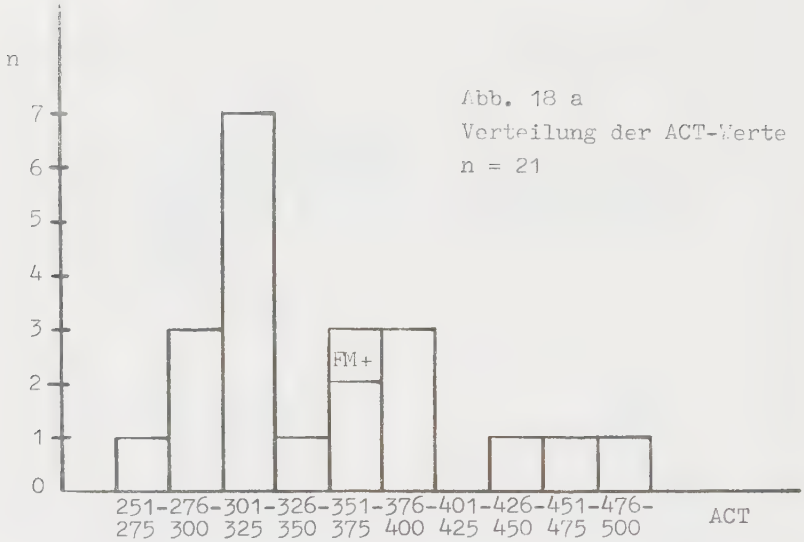


Abb. 18 a
Verteilung der ACT-Werte
n = 21

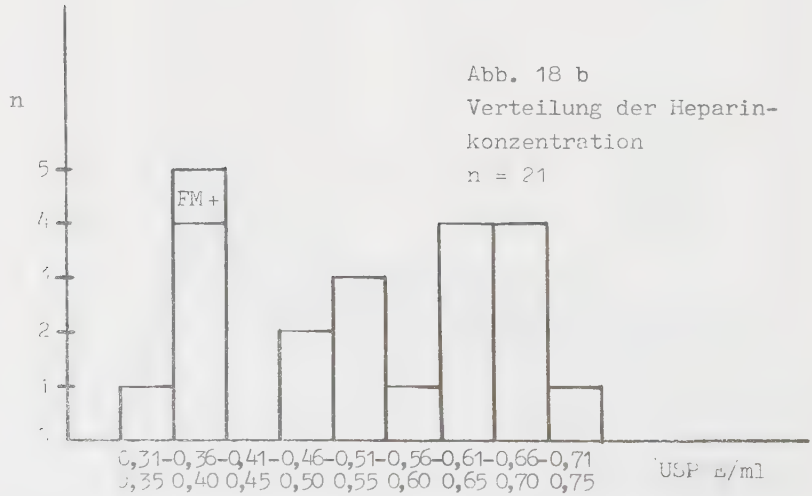


Abb. 18 b
Verteilung der Heparin-
konzentration
n = 21

Abb. 18 a und b: Verteilung der ACT-Werte und der Heparinkonzentrationen der letzten Probe vor Protamingabe im Patientenkollektiv, mit Durchführung des FM-Tests

Sonderfälle

Sonderfall I (FM-Test positiv/vgl. Abb. 19)

Bei einer Patientin (39 Jahre, 6[illegible] kg, weiblich, Aortenklappe, Bypasszeit 41 min.) wurden in mehreren Proben pathologische Fibrinmonomerkonzentrationen nachgewiesen. Dabei waren jedoch weder intraoperativ die Gerinnung betreffende Auffälligkeiten (z. B. Filterverstopfung, Thrombenbildung etc.) festzustellen, noch wurde postoperativ eine entsprechende klinische Symptomatik beobachtet.
Der FM-Test wurde zweimal durchgeführt, wobei im zweiten Testansatz -außer den beiden üblichen Kontrollplasmen- eine Plasmaprobe eines Patienten ohne Fibrinmonomere mitausgetestet wurden. Eine Unregelmäßigkeit in Testansatz und -durchführung ist damit weitgehend ausgeschlossen.
Auffällig war, daß 2 Proben während des kardiopulmonalen Bypasses negativ blieben und eine Probe unmittelbar vor Einschalten der HLM bereits positiv war. Während der ersten 3 Stunden postoperativ enthielten sämtliche Plasmaproben Fibrinmonomere in erhöhten Konzentrationen.
Praeoperativ waren Quick-Wert, PTT, Thrombinzeit o. B., am 1. postoperativen Tag betrugen Thrombozyten 160 000, HKT 35 %, Hb 11,5 g%. Der Blutverlust von 170 ml am 1. postoperativen Tag wurde retransfundiert. Infundiert wurden 1290 ml heparinisiertes Blut aus der HLM und 50 ml Humanalbumin.
Die intraoperativen Werte von ACT und Heparinkonzentration sind aus Tab. 8 bzw. Abb. 19 ersichtlich. Sie sind im Vergleich zum Restkollektiv nicht erniedrigt.
Das Auftreten von Fibrinmonomeren schon vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufes weist eventuell auf eine besonders ausgeprägte individuelle Reaktionsfähigkeit des endogenen Systems der Gerinnungskaskade hin.
Der komplikationslose Verlauf intra- und postoperativ, die beiden negativen Proben während des extrakorporalen Kreislaufes und die im Vergleich zum Restkollektiv relativ hohen ACT- und Heparinkonzentrationswerte deuten darauf hin, daß

die extrakorporale Zirkulation keinen fördernden Faktor für die Bildung von Fibrinmonomere darstellte.

Die intraoperative Untersuchung auf Fibrinmonomere ist in der Literatur beschrieben:
Kalter (7) und Mitarbeiter konnten bei Untersuchungen von Gerinnungsparametern während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass an 11 Patienten bei 1 Patienten zirkulierende Fibrinmonomere und bei 1 Patienten intervaskuläre Koagulation nachweisen; bei einer vergleichbaren Untersuchung von Bick (54) waren alle Proben Fibrinmonomer-frei. Soria (26) konnte nach chirurgischen Eingriffen im kleinen Becken während eines Zeitraumes von 6 - 24 Stunden postoperativ bei 4 von 5 Patienten Fibrinmonomere im Plasma nachweisen.

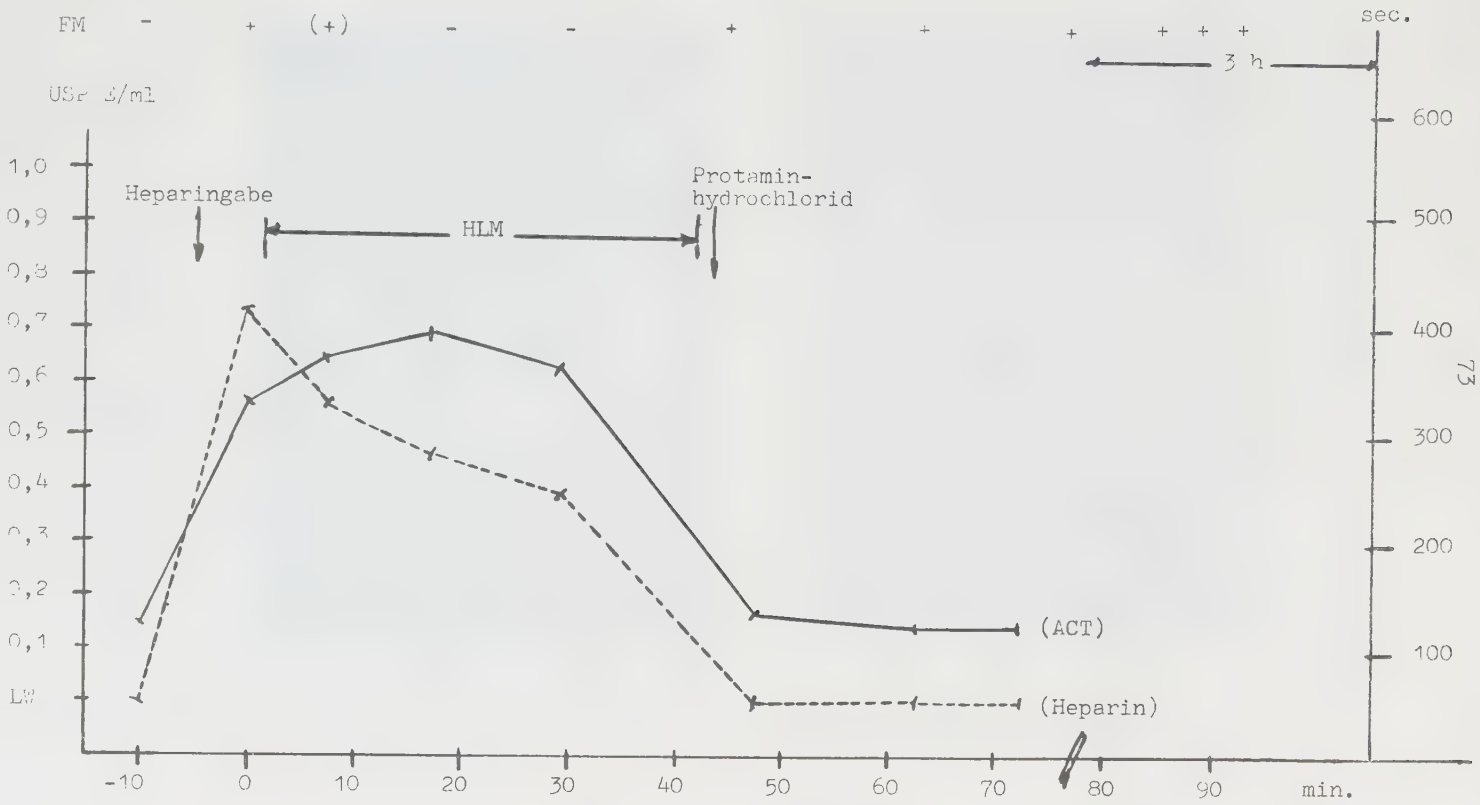
Meßergebnisse:

Tab.

Zeitpunkt	ACT	Heparinkonz.	FM-Test
vor Heparingabe	124	0	-
nach Heparingabe	332,5	0,735	pos.
nach Bypassbeginn	376	0,56	(pos.)
weitere Bypasszeit	393,5	0,47	-
	362,5	0,39	-
nach Protamingabe	135,5	0	pos.
	123	0	pos.
	119,5	0	pos.
bis 3 Std. postoperativ			pos.

Abb. 19

Sonderfall I: FM-Test positiv (weiblich, 39 Jahre, 69 kg KG, Aortenklappe, Bypasszeit 41 min.)



Sonderfall II (Filter verstopft/vgl. Abb. 20)

Bei diesem Patienten (47 Jahre 70,8 kg, männlich, Bypasszeit 43 min.) kam es ca. 10 min. nach Beginn des extrakorporalen Kreislaufes zu einer Drucksteigerung vor dem arteriellen Filter im Schlauchsystem der Herzlungenmaschine; der sich im arteriellen Zufluß befindliche Blutfilter mußte durch eine Kurzschlußschaltung umgangen werden.
Die Ursache für das Verstopfen des Filters war nicht abzuklären: Weder die gemessenen Heparinkonzentrationen, die ACT-Werte (Tab. 9), noch das klinische Bild wiesen auf eine insuffiziente Heparinisierung hin. Sämtliche gewonnenen Blutproben waren im FM-Test bei zweimaliger Testdurchführung negativ.
Im Filter fand sich bei makroskopischer Untersuchung (vgl. Fotos 2 a und 2 b) kein Hinweis auf Gerinnsel; jedoch waren Auflagerungen unbekannter Genese sichtbar. Filterauflagerungen durch Cholesterin, die bei einer Plasmakonzentration über 600 mg/100 ml entstehen können, scheiden als Ursache der Filterverstopfung aus, da bei diesem Patienten eine Cholesterinkonzentration von 232 mg/100 ml gemessen wurde.
Die Operation und die Nachbehandlung waren sonst ohne weitere Auffälligkeiten.
Peaeoperativ waren Quick-Wert, PTT und Thrombinzeit o. B., am 1. postoperativen Tag betrugen Thrombozyten 189 000, HKT 49 %, Hb 17 g%, am Entlassungstag betrugen Thrombozyten 304 000, HKT 42 %, Hb 14,4 g%. Der Blutverlust von 410 ml am 1. postoperativen Tag wurde retransfundiert. Infundiert wurden 1280 ml heparinisiertes Blut aus der HLM.

Tab. 9 Zeitpunkt	ACT	Heparinkonzentr.	FM-Test
vor Heparingabe	133	0	-
nach Heparingabe	363	0,80	-
nach Bypassbeginn	526,5	0,69	-
weitere Bypasszeit	389,5	0,55	-
	307	0,54	-
	302,5	0,48	-
nach Protamingabe	103	0	-
	122,5	0,17	-
	93	0	-

Die Protaminhydrochloriddosis wurde entsprechend der Heparinrestaktivität auf 54 % der Standarddosis reduziert.

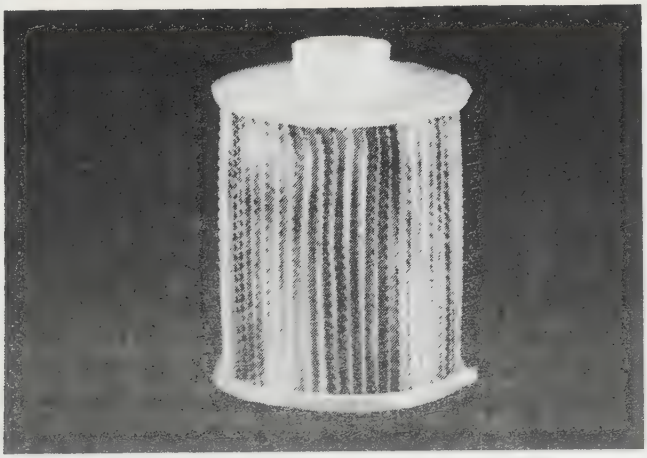


Foto 2 a

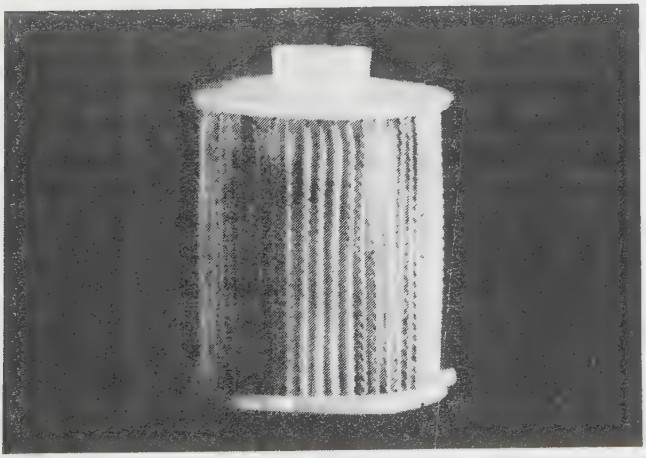
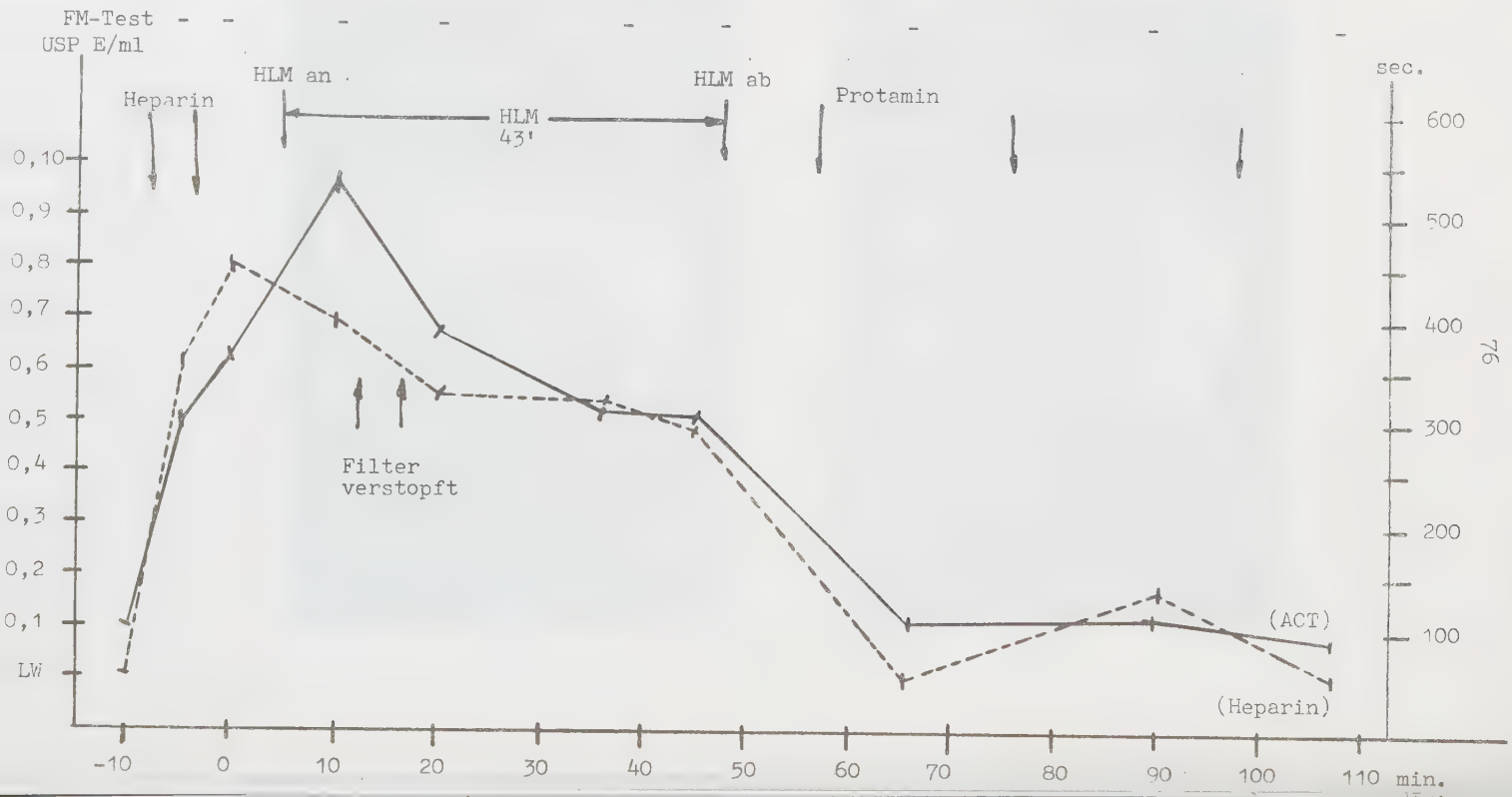


Foto 2 b

Foto 2 a und b:
Zu Sonderfall II: Filter des HLM-Schlauchsystems mit Auflagerungen unbekannter Genese

Abb. 20

Sonderfall 11: Filter verstopft (männlich, 47 Jahre, 70,3 kg KG, 2-facher Bypass, Bypasszeit 43 min.)



Diskussion der in der Literatur empfohlenen ACT-Bereiche während extrakorporaler Zirkulation:

1) Bull: 300-600 sec. (optimal: über 480 sec.) (7, 8)

2) Young: über 400 sec. (9)

Bull stellte empirisch fest, daß sich während der extrakorporalen Zirkulation bei einer ACT über 300 sec. nie Gerinnsel bilden, während dies bei einer ACT unter 300 sec. manchmal der Fall sei. ACT-Werte von 180-300 sec. bezeichnet diese Arbeitsgruppe bezüglich der Antikoagulation als"höchst zweifelhaft", ACT-Werte unter 180 sec. als "inadäquat und lebensbedrohlich". ACT-Werte über 600 sec. sind nicht reproduzierbar, da sie nicht im linearen Bereich der dose-response-Kurve liegen; sie erlauben deshalb keine exakte Berechnung der zur Neutralisation von Heparin notwendigen Protaminmengen. Außerdem sollen derartig hohe ACT-Werte Ursache für intrakranielle Blutungen sein.

Young und Mitarbeiter stützen ihre Forderung nach einer ACT von mindestens 400 sec. während der extrakorporalen Zirkulation auf Untersuchungen an 9 Rhesusaffen (kardiopulmonale Bypasszeit ca. 2 h, 30 Grad Celsius, HLM-Füllung: Rhesusaffenblut/Ringerlösung, Haemochron^{R}-ACT 200-700 sec.). Diese Arbeitsgruppe konnte mit der Methode zur Fibrinmonomerbestimmung nach Kisker (Anlagerung der FM an Immunpräzipitate von Fibrinogen) FM-Konzentrationen von 48-160 mikrogr./ml bei ACT-Werten unter 400 sec. nach 30 min. kardiopulmonaler Bypasszeit, bei einer praeoperativen FM-Konzentration von ca. 8 mikrogr./ml, nachweisen. Angeblich gelten für Rhesusaffenblut und Humanblut dieselben Gerinnungsparameter. In einer weiteren Untersuchung während Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation an 5 pädiatrischen Patienten waren die FM-Konzentrationen intraoperativ bei einer ACT von über 450 sec. und Operationszeiten von 40-73 min. nicht erhöht.

In der vorliegenden Arbeit wurden u. a. die Blutproben von 21 erwachsenen Patienten unter kardiopulmonalem Bypass bei einer Heparindosierung von 400 E/kg Körpergewicht einer Untersuchung auf pathologischen Konzentrationen von Fibrinmonomeren unterzogen. Dazu wurde ein qualitativer Agglutinationstest (pathologisch ab 20 mikrogr.) verwendet.
Abb. 18 a und b zeigen die Verteilung der ACT-Werte und Heparinkonzentrationen vor Protamingabe. In allen Proben war eine ausreichende Heparinkonzentration feststellbar.
Obwohl bei 4 Patienten (19 %) ACT-Werte unter 300 sec. und bei 18 Patienten (86 %) unter 400 sec. gemessen wurden, waren mit Ausnahme von einem Patienten (ACT vor Protamingabe 362,5 sec/vgl. Sonderfall I) alle Proben hinsichtlich pathologischer Fibrinmonomerkonzentrationen negativ. Wie in "Sonderfall I" dargelegt wurde, dürfte der positive FM-Test nicht auf eine insuffiziente Heparinisierung während des kardiopulmonalen Bypasses zurückzuführen sein.
Damit scheinen die Untersuchungsergebnisse von Young und Mitarbeitern bei Rhesusaffen nur mit Einschränkungen auf die Humanmedizin übertragbar.
Unterschiede in den Untersuchungsbedingungen bestanden allerdings in der HLM-Füllung (Young: max. 72 h altes Rhesusaffenblut und Ringerlösung/Erlangen: 5 %-ige Glucoselösung) und den Tests zum Nachweis von Fibrinmonomeren (Young: quantitative Methode nach Kisker und elektronenmikroskopische Aufnahmen/Erlangen: qualitativer FM-Test der Firma Boehringer Mannheim).

Zusammenfassung

Durch Verlaufsbestimmungen bei 51 Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation konnte gezeigt werden, daß die Mittelwertkurven von ACT und Heparinkonzentration ihre Maxima zu verschiedenen Zeitpunkten haben. Es besteht keine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Nach der Injektion einer zweiten Heparindosis bei 3 Patienten zeigte sich ebenfalls keine Korrelation zwischen gespritzter Heparinmenge, ACT- und Heparinkonzentrationsänderung.
Bei praeoperativ marcumarisierten Patienten wurden im Vergleich zu nicht marcumarisierten Patienten, bei gleicher Konzentration an antikoagulatorisch wirksamem Heparin intraoperativ um durchschnittlich 13 % höhere ACT-Werte gemessen. Die Protamindosis nach extrakorporaler Zirkulation konnte durch eine auf den individuellen Heparinmetabolismus bezogene Protamindosierung gegenüber einem Vergleichskollektiv mit standardisierter Protamingabe um durchschnittlich 27 % reduziert werden; beide Patientenkollektive zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich ACT und Heparinkonzentration nach Protamingabe, postoperativem Blutverlust und Bedarf an Blutkonserven.
Unter einer Heparindosierung von 400 E/kg Körpergewicht war die Konzentration an biologisch aktivem Heparin bei allen Patienten bei einer Dauer der extrakorporalen Zirkulation von 17-100 min. ausreichend, obwohl die ACT-Werte zwischen der 30. bis 60. min. nach Heparingabe bei 19 % der Messungen unter dem von Bull empfohlenen ACT-Grenzwert von 300 sec. lagen. Der FM-Test zum Nachweis von Fibrinmonomeren wurde bei 21 Patienten durchgeführt; bei 20 Patienten -davon 4 mit ACT-Werten unter 300 sec.- war dieser Test negativ.
Eine Patientin hatte bei ausreichender Gerinnungshemmung (gemessen an ACT und Heparinkonzentration) pathologische Fibrinmonomerkonzentrationen im Blut.

Literatur

1) Hattersley, P.: Activated coagulation time of whole blood. JAMA 196:436 (1966)

2) W. Saggau, H. H. Storch, A. Tanzeem: Kontrolle des Heparinspiegels während des extrakorporalen Kreislaufes mit der Hämochronmethode. Kardiotechnik 4. Jg./Heft 3:126 (1978)

3) Robert D. Kalter, C. M. Saul, L. Wetstein, C. Soriano, R. F. Reiss: cardiopulmonal bypass/associated hemostatic abnormalities. Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery 77: 427 (1979)

4) Bechera F., G. M. Vargas, J. Neal, J. Robillard, P. Kelly: Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery 79:97 (1980)

5) R. Babka, C. Colby, A. El-Etr, R. Pifarrè: Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. J. of Thoracic and cardiovascular Surgery 73: 780 (1977)

6) C. L. Mattox, G. A. Guinn, P. A. Rubio, A. C. Deall: Use of the Activated Coagulation Time in Intraoperative Heparin Reversal for Cardiopulmonary Operations. The Annals of Thoracic Surgery 19:634 (1975)

7) B. S. Bull, R. A. Korpman, W. M. Huse, B. D. Briggs: Heparin therapy during extracorporal circulation/I. Problems inherent in existing heparin protocols. J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 69:674 (1975)

B. S. Bull, W. M. Huse, F. S. Brauer, R. A. Korpman: Heparin therapy during extracorporal circulation/II. The use of a dose-response-curve to individualize heparin and protamin dosage. J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery 69:685 (1975)

J. A. Young, T. Kisker, D. B. Doty: Adequate Anticoagulation During Cardiopulmonal Bypass Determined by Activated Clotting Time and the Appearance of Fibrin Monomer. Annals of Thoracic Surgery 26:231 (1978)

10) P. Biderstedt: Untersuchungen zur Fermentativen Protaminspaltung als Beitrag zur Klärung des sog. Heparinrebound-Effektes im Zusammenhang mit der Herzlungenmaschine. Klinische Wochenzeitschrift, 46. Jg.:1039 (1968)

11) N. Ellison, C. P. Beatty, D. R. Blake, H. A. Wurzel, H. MacVaugh: Heparin rebound/Studies in patients and volunteers. J. of Thoracic and cardiovascular Surgery 67:723 (1974)

12) L. Schaaf, J. Durst, H. Wiethölter, W. Heller: Untersuchungen an Rattengehirnen nach Ischämie und intravenöser Heparingabe. Med. Welt Bd. 32/5:160 (1981)

13) A. V. Guffin, R. W. Dunbar, J. A. Kaplan, J. W. Bland: Successful Use of a Reduced Dose of Protamine After Cardiopulmonary Bypass. Anesthesia and Analgesia ... Current Researches, 55:110 (1976)

14) J. D. Hill, L. Dontigny, M. de Leval, C. H. Mielke: A Simple Method of Heparin Management During Prolonged Extracorporal Circulation. Annals of Thoracic Surgery, 17:129 (1974)

15) K. Th. Schricker, R. Neupert, E. Mühe: Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf das Gerinnungsverhalten des Blutes. die Medizinische Welt, Stuttgart, Sonderdruck Nr. 46 (1976)

16) C. Hougie: Anticoagulant Action of Protaminsulfat. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 98:130 (1958)

17) F. R. Davey, F. B. Parker: Delayed hemostatic changes following cardiopulmonary bypass. The Amercan Journal of Medical Science, 271:171 (1976)

18) W. Cullmann, N. Müller, T. B. Lie, R. G. Kladetzky, P. Jürgens: Coagulation Parameters and Heparin Levels in open-Heart-Surgery. Res. Experimental Medicine (Berlin) 177:111 (1980)

19) C. J. Kopriva, N. Sreenivasan, S. Stefansson, D. T. Farrell, W. B. Shaffer, A. S. Geha: Hypothermia can cause Errors in Activated Coagulation Time. Anesthesiology, 53:85 (1980)

20) D. B. Doty, H. W. Knott, J. L. Hoty, J. A. Koepke: heparin dose for accurate anticoagulation in cardiac surgery. J. Cardiovas. Surg., 20:5[illegible] (1[illegible])

21) M. Jaberi, W. R. Bell, D. W. Benson: Control of Heparin therapy in open-heart surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 67:134 (1974)

22) M. B. Bull, W. M. Huse, B. A. Bull: Evaluation of Tests Used to Monitor Heparin Therapy during Extracorporeal Circulation. Anesthesiology, 43:346 (1975)

23) J. J. Verska: Control of Heparinization by Activated Clotting Time During Bypass with Improved Postoperative Hemostasis. The Annals of Thoracic Surgery, Vol. 24/2,:170-173 (1977)

24) U.P. Müller, R. Largo, P. W. Straub: A sensitive Latex Agglutination Method for the Detection of Soluble Fibrin in Plasma. Blut 35:465 (1977)

25) R. Largo, V. Heller, P. W. Straub: Detection of Soluble Intermediates of the Fibrinogen-Fibrin Conversion Using Erythrocytes Coated with Fibrin Monomers. Blood, 47:991 (1976)

26) J. Soria, C. Soria. S. de Rodriguez, M. H. Horellou, M. Samama, G. Bilski-Pasquier: Recherche des complexes solubles de fibrine par un test d'hémagglutination/Applications cliniques. La Nouvelle Presse médicale, 6/43:4045 (1977)

27) J. Weniger, J. v. der Emde, K. Th. Schricker, J. Blechschmidt: Retransfusion von Drainageblut nach herzchirurgischen Eingriffen. Langenbecks Archiv für Chirurgie 351:229 (1980)

28) A. Gourin, R. L. Streisand, J. K. Greineder, J. H. Stuckey: Protamine sulfate administation and the cardiovascular system. The Journal of Cardiovascular Surgery, 62:193 (1971)

29) A. Gourin, R. L. Streisand, J. H. Stuckey, Total cardiopulmonary bypass, myocardial contractility, and the administration of protamine sulfate. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 61:160 (1971)

30) R. H. Friesen, A. J. Clement: Individual responses to heparinization for extracorporal circulation. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 72:875 (1976)

31) H. Bergmann, B. Blauhut, S. Necek, H. Kramar, H. Vinazzer: Heparinprophylaxe der Verbrauchskoagulopathie bei Schockpatienten. Anaesthesist 29:623 (1980)

32) S. J. Thomas, S. N. Gitel, N. J. Starr, A. T. Culliford, S. Wessler: Activated Clotting Time and Heparin Levels during Hypothermic Cardiopulmonary Bypass. Anesthesiology, 53:115 (1980)

33) E. Wenzel, Kh. Nienhaus, Ch. Wenig, H. Jäger, P. Hellstein, M. Köhler, L. Pfordt: Aussagekraft und Zuverlässigkeit laboranalytischer Methoden zum Nachweis von Heparin. aus: Kontrolle von Antithrombotica, 23. Hamburger Symposion über Blutgerinnung am 6. und 7. Juni 1980, hgg. v. R. Marx, H. A. Thies, Editiones Roche, S. 47 (1981)

34) C. Papaconstantinou, K. Radegran: Use of the Activated Coagulation Time in Cardiac Surgery, Scand. J. Thor. Surg. 15:213 (1981)

35) L. Röka: Pathophysiologie venöser Thrombosen, Klinikarzt 9:770 (1980)

36) I. Witt: Die photometrische Bestimmung von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren mit chromogenen Peptidsubstraten/ Theoretische Grundlagen. Krankenhausarzt 52/11:867 (1979)

37) L. Roka: Anwendung chromogener Substrate zur Bestimmung von Heparinfaktor (antithrombin III) und Heparin. Krankenhausarzt 52/11:871 (1979)

38) I. Witt: Amidolytische Antithrombin III- und Heparinbestimmungen. Klinikarzt 9:779 (1980)

39) G. E. Vogel, G. Buttermann, Ch. Komm, M. Kuhlencordt, G. Blümel, A. Oberdorfer: Praktische Durchführung einer Heparinisierung mit extrakorporalem Kreislauf. Abstract 27 d. 27. Jahrestagung d. Dt. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, Blut 42:112 (1981)

40) I. Witt, B. Brosche, H. Flad, K. Hasler: Klinische Relevanz der Bestimmung des antikoagulatorisch wirksamen Heparin-Anti-Thrombin III-Komplexes. Abstract 58 d. 27. Jahrestagung d. Dt. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, Blut 42:127 (1981)

41) Schmidt-Bleibtreu H., Preiss D., Eschenbruch E., Berguson P., Metz G.: Blood Transfusion Requirements in Coronary Artery Surgery with and without the Activated Clotting Time (ACT) Technique. Abstract, Central European Anesthesia Congress, Berlin (1981)

42) D. U. Preiss, J. Duttinger, B. Ritter, P. Berguson: Calculating heparin and protamin requirements by computer from individual dose-response curves of the activated clotting time (ACT). Abstract, Central European Anesthesia Congress 1981, Berlin

43) H. Begemann: Praktische Hämatologie, 7. Aufl., Stuttgart 1977

44) R. Gross, P. Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin. Stuttgart + New York, 1977

45) J. Witt (Editor): New Methods for the Analysis of Coagulation Using Chromogenic Substrates/Proceedings of the Symposium of the Dt. Gesellschaft für klin. Chemie Titisee, Breisgau West-Germany 1976, Berlin New York (1977)

46) Gomperts E. D., Bethlehem B., Hockley J.: the Monitoring of Heparin Activity during Extracorporal Circulation. South African Medical Journal 52:973 (1977)

47) Scully M. F., V. V. Kakkar: Chromogenic Peptide Substrates: Chemistry and clinical Usage. Churchill, Livingstone (1979)

48) Padanani D. S., Roy G., Sen P. K.: Heparin rebound. Journal of postgraduate Medicine 16:26 (1970)

49) Kiss Joseph: Chemical Structure of Heparin. Academic Press, London, 3 (1976)

50) Jastrzebski J., Sykes M. K., Woods D. C.: cardiorespiratory effects of protamine after cardiopulmonary bypass in man. Thorax 29:534 (1974)

51) Cate W. R., Sadler R. N., Seitzman D. M., Light R. A.: Heparin Rebound, a clinical and experimental study. American Surgeon 20:813 (1954)

52) Stenberg S., Berg E., Albrechtsen O. K.: Evaluation of the activated clotting time (ACT) in vitro. Scandinavian Journal of Haematology 23:239 (1979)

53) Jaques L. B.: Protamin-antagonist of heparin. Canadian Medical Association Journal 108:1291 (1973)

54) Bick R. L., Schmalhorst W. R., Arbegast N. R.: Alterations of Haemostasis associated with cardiopulmonary Bypass. Thrombosis Research 8:295 (1976)

55) Ellison N., Ominsky A. J., Vollman H.: Is Protamine a clinically important Anticoagulant? Anesthesiology 35/6: 621 (1971)

56) Blombäck B., Blombäck M., Olsson P., William-Olsson G., Senning A.: Determination of Heparin Level of the Blood. Acta Chirurgica Scandinavica, Suppl. 245:259 (1959)

57) Hoffman A., Markwardt F.: Pharmakologie des Heparins. Z. ges. inn. Med., Jahrg. 34/1:3 (1979)

58) Heiden D., Mielke C. H., Rodvien R., Hill J. D.: Platelets, hemostasis, and thrombembolism during treatment of acute respiratory insufficiency with extracorporeal membrane oxygenation. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 70:644 (1975)

59) Brick I. B., Brögli Ph. D. H.: The mechanism of heparin rebound after extracorporeal circulation for open cardiac surgery. Surgery :721 (1966)

60) Collub S.: Heparin rebound in open heart surgery. Surgery, Gynecology and Obstetrics:337 (1967)

61) Estes J. W.: Kinetics of the Anticoagulant Effect of Heparin. Jama. Vol. 212:1492 (1970)

62) Kleine-Katthöfer P., Zimmermann R. E., Charakterisierung der Antithrombin III/Heparinkomplexes. Blut 40:70 (1980)

63) Zimmermann R. E., Menzel W., Drüen B., Dittrich H.: Untersuchung der Hämostase und Fibrinolyse vor und nach extrakorporaler Zirkulation. Herz/Kreislauf 10/2:77 (1978)

64) Müller N., Popov-Cènic S., Büttner W., Kladnetzky R. G., Egli H.: Studies of fibrinolytic and coagulation factors during open heart surgery. II. Postoperative bleeding tendency and changes in the coagulation system. Thromb. Res. 7:589 (1975)

65) Goldman B. S., Joison J., Austen W. G.: Cardiovascular Effects of Protamine Sulfate; The Annals of Thoracic Surgery 7:459 (1969)

66) Prestele H., Gaus W., Horbach L.: A Procedure for Comparing Groups of Time-Dependent Measurements. Methods of Information in Medicine (Meth. Inform. Med.) 18:84 (1979)

(7) Prestele H.: Polyp-Programm zum Plotten von Verlaufsdaten. Statistical Software Newsletter 4:51 (1978)
(8) Esposito R. A., Culliford A. T., Colvin S. B., Thomas S. J., Lackner H., Spencer F. C.: The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 85:74 (1983)

Lebenslauf

Ich, Eckhard Heribert Schmid, wurde am 27.2.1955 als Sohn der Eheleute Hildegard und Franz Schmid in Haselmühl, Landkreis Amberg, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule Kümmersbruck, Landkreis Amberg, von 1961 - 1966, trat ich an das Gregor-Mendel-Gymnasium Amberg über, wo ich 1975 die Reifeprüfung ablegte. 1975 - 1976 leistete ich den Zivildienst am Städtischen Marienkrankenhaus Amberg ab. Mit Beginn des Wintersemesters 1977/78 studierte ich Humanmedizin an der Universität Regensburg. Nach Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung (SS 1979) setzte ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen fort. Im Sommersemester 1980 legte ich den 1. Abschnitt, im Sommersemester 1982 den 2. Abschnitt und im Oktober 1983 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ab. Am 30.11.1983 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen